



**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**SEMPATOMATİK KAROTİS DARLIĞINA BAĞLI İSKEMİK
İNMENİN TRİGLİSERİD-GLUKOZ İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İREM DENİZ KARAKAYA

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ AHMET ADIGÜZEL

MALATYA – 2023



**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**SEMPATOMATİK KAROTİS DARLIĞINA BAĞLI İSKEMİK
İNMENİN TRİGLİSERİD-GLUKOZ İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İREM DENİZ KARAKAYA

ORCID ID: 0000-0003-4053-8051

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ AHMET ADIGÜZEL

MALATYA – 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Serebrovasküler Hastalıklar.....	4
2.1.1. İnmenin Tanımı	4
2.1.2. İnmenin Epidemiyolojisi	5
2.1.3. İnmede Risk Faktörleri.....	6
2.1.4. İnmenin Etyolojisi	7
2.1.4.1. Serebral Embolizm.....	7
2.1.4.2. Aterotromboz ve Ateroskleroz	10
2.2. Trigliserit-Glukoz İndeksi ve Dislipidemi.....	11
2.2.1. Dislipidemi, LDL/HDL, TC/HDL Oranları	11
2.2.2 Trigliserit-Glukoz İndeksi (TyG İndeksi)	16
2.3. Karotis Arter Stenozunun Özellikleri, Sınıflaması, Tanı ve Tedavisi.....	20
2.3.1. Karotis Arter Stenozu ve Özellikleri	20

2.3.2. Karotis Stenozunda Görüntüleme Yöntemleri	22
2.3.2.1. Karotis Dupleks Ultrason	22
2.3.2.2. Karotis Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi.....	23
2.3.2.3. Karotis Manyetik Rezonans Anjiyografi ve Time-of-Flight.	25
2.3.2.4. Konvansiyonel Serebral Anjiyografi ve Dijital Substraksiyon Anjiyografi.....	26
2.3.3. DSA'da Stenoz Ölçüm Yöntemleri	27
2.3.4. Karotis Stenozunun Tedavisi.....	29
2.3.4.1. Nöroendovasküler Tedavi Yöntemleri, Karotis Anjiyoplasti ve Karotis Stentleme	29
2.3.4.2. Cerrahi Tedavi Yöntemleri ve Karotis Endarterektomi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Görüntüleme Prosedürü	37
3.2. Radyolojik Değerlendirme.....	38
3.3. Hasta Seçimi ve Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	38
3.4. Hastaların Değerlendirilmesi	39
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Hastaları Tanıtıcı Bulgular.....	41
4.2. DSA Sonuçları ile İlgili Bulgular.....	42
4.3. Laboratuvar Parametreleri Sonuçları.....	43

4.4. TyG İndeksi ile İlişkili Bulgular.....	48
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
KAYNAKLAR.....	67
EKLER.....	85
EK-1. Etik Kurul İzni.....	85
EK-2. Akademik Kurul Kararı.....	86
EK-3. Çalışma İzni	87

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez danışmanım olan kıymetli hocam Sayın Dr. Öğr. Gör. Ahmet ADIGÜZEL'e, uzmanlık eğitimi sürecimde emeği geçen, değerli tecrübeleriyle beni meslek hayatıma hazırlayan ve kendilerinden çok şey öğrenmiş olduğum çok kıymetli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Yüksel KABLAN'a, Sayın Doç. Dr. Mehmet TECELLİOĞLU'na, Sayın Dr. Öğr. Gör. Fatma Ebru ALGÜL'e, Sayın Prof. Dr. Abdulcemal ÖZCAN'a, Sayın Prof. Dr. Özden KAMIŞLI'ya, Sayın Prof. Dr. Suat KAMIŞLI'ya, Sayın Prof. Dr. Nebil YILDIZ'a, Sayın Prof. Dr. Serpil YILDIZ'a, Sayın Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKÖĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Bekir Enes Demiryürek'e, tez çalışmamda katkıları olan girişimsel radyoloji hocam Sayın Doç. Dr. İsmail Okan YILDIRIM'a,

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak bana her konuda destek olan, yetişip bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan çok kıymetli aileme, her koşulda ve her zaman yanımda olan eşime,

İhtisasım süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma, nöroloji ailesi içerisinde birlikte mesai harcadığımız özveri ile çalışan bütün hemşire, teknisyen, psikolog, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. İrem Deniz KARAKAYA

2023

ÖZET

Semptomatik Karotis Darlığına Bağlı İskemik İnmenin Trigliserid-Glukoz İndeksi ile İlişkisi

Amaç: İskemik inme, önemli bir ölüm ve özürlülük nedenidir. Aterosklerotik karotis plaklarının yol açtığı semptomatik İCA stenozu, inmeden korunmada önemli bir hedeftir. HT, DM, sigara gibi; IR de önemli bir risk faktörü olup yeni nesil bir IR belirtici olan TyG indeksi ile ateroskleroz arasındaki ilişki çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda semptomatik İCA darlığına bağlı ve diğer etyolojilere bağlı inmelerde TyG indeksiyle korelasyon olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2014-2022 arasında iskemik inme nedeniyle DSA yapılmış olan 360 hasta retrospektif incelenerek iki gruba ayrıldı. İlk gruba (n=202) iskemik inme etyolojisinin ≥ 50 semptomatik karotis stenozuna bağlandığı hastalar, ikinci gruba (n=158) etyolojide diğer tüm nedenler olanlar alındı. Hastalar laboratuvar parametreleri, özgeçmiş, alışkanlık, KAS yüzdesi, akut inme, TOAST sınıflaması açısından değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ve cinsiyet bakımından benzer olan gruplarda ortalama $\pm$ SD değerleri, 1. grupta HDL 39,72 $\pm$ 9,4, 2. grupta 42,37 $\pm$ 10,84 (p=0,014); 1. grupta TC/HDL 5,06 $\pm$ 1,53, 2. grupta 4,7 $\pm$ 1,27 (p=0,019); 1. grupta TG 168,69 $\pm$ 93,87, 2. grupta 139,34 $\pm$ 79,69 (p=0,002); 1. grupta TyG indeksi 9,06 $\pm$ 0,6, 2. grupta 8,87 $\pm$ 0,62 (p=0,003) bulundu. DSA'da KAS ≥ 70 olanlar < 50 olanlarla kıyaslandığında median min-maks değerleri, 1. grupta LDL/HDL 3,2 (0,9-9,9), 2. grupta 3 (1,3-9,4) (p=0,131); 1. grupta TC/HDL 4,9 (2,5-12,9), 2. grupta 4,7 (2,3-12) (p=0,024); 1. grupta TG 155 (46-631), 2. grupta 139,8 $\pm$ 79,6 (p<0,001); 1. grupta TyG indeksi 9 (7,7-10,9), 2. grupta 8,8 (7,7-11,2) (p=0,002); 1. grupta HDL 39 (14-77), 2. grupta 40,9 (19-81,5) (p=0,038) bulundu. Semptomatik İCA stenozuna bağlı inme ile (1)TyG indeksi arasındaki ilişkinin tespiti için cut-off değeri 8,976'nın alınabileceğini [EAA 0,603 (95% GA 0,544-0,662); %56,9 duyarlılık, %43 özgüllük, p<0,001]; (2)TC/HDL ile arasındaki ilişkinin tespiti için cut-off değeri 4,866 [EAA 0,568 (95% GA 0,509-0,627); %54,5 duyarlılık, %45,6 özgüllük, p=0,026] tespit edildi.

Sonuçlar: Semptomatik İCA stenozu üzerine TyG indeksinin önemli derecede anlamlı etkisi vardır, TyG indeksinin yönetimiyle erken dönem ateroskleroz progresyonunun önlenmesi için indeks takibi göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: karotis stenozu, trigliserit-glukoz indeksi, iskemik inme, dijital substraksiyon anjiyografi, ateroskleroz

ABSTRACT

The Relationship Between Ischemic Stroke Secondary Symptomatic Carotid Stenosis and Triglyceride-Glucose Index

Objective: Ischemic stroke is an important cause of death and disability. Symptomatic ICA stenosis caused by atherosclerotic carotid plaques is an important goal in stroke prevention. Just like HT, DM, smoking; IR is also an important risk factor and the relationship between the new IR predictor called “TyG index” and atherosclerosis has been shown in studies. In our study, we aimed to determine whether there is a correlation between the TyG index and strokes due to symptomatic ICA stenosis and due to other etiologies.

Materials and Method: 360 patients who underwent DSA in our center due to ischemic stroke between 2014 and 2022 were analyzed retrospectively and divided into two groups. Patients with $\geq 50\%$ symptomatic carotid stenosis were included in the first group (n=202), and patients with all other etiologies were in the second group (n=158). The patients were evaluated in terms of laboratory parameters, medical and family history, tobacco usage, stenosis percentage, acute stroke and TOAST classification.

Results: Groups were similar in terms of age and gender. HDL was found $39,72 \pm 9,4$ in group 1 and $42,37 \pm 10,84$ in group 2 ($p=0,014$); TC/HDL was found $5,06 \pm 1,53$ in group 1 and $4,7 \pm 1,27$ in group 2 ($p=0,019$); TG was found $168,69 \pm 93,87$ in group 1 and $139,34 \pm 79,69$ in group 2 ($p=0,002$). TyG index was found $9,06 \pm 0,6$ in group 1 and $8,87 \pm 0,62$ in group 2 ($p=0,003$). Comparing those with $\geq 70\%$ stenosis on DSA with $< 50\%$ stenosis, median (min-max) values were LDL/HDL 3.2 (0.9-9.9) in group 1, 3 (1.3-9.4 in group 2) ($p=0.131$); TC/HDL 4.9 (2.5-12.9) in group 1, 4.7 (2.3-12) in group 2 ($p=0.024$); TG 155 (46-631) in group 1, 139.8 ± 79.6 in group 2 ($p<0.001$); TyG index was 9 (7.7 - 10.9) in group 1, 8.8 (7.7 - 11.2) in group 2 ($p=0.002$); HDL was 39 (14 - 77) in group 1 and 40.9 (19 - 81.5) in group 2 ($p=0.038$). A cut-off value of 8.976 can be taken to determine the relationship between stroke due to symptomatic ICA stenosis and (1)TyG index [AUC 0.603 (95% CI 0.544-0.662); 56.9% sensitivity, 43% specificity, $p<0.001$]; (2) A cut-off value of 4.866 can be taken to determine the relationship between TC/HDL [EAA 0.568 (95% CI 0.509-0.627); We found a sensitivity of 54.5%, specificity of 45.6%, $p=0.026$].

Conclusions: The TyG index has a significant effect on symptomatic ICA stenosis, and index follow-up should be considered to prevent early atherosclerosis progression with the management of the TyG index.

Keywords: carotid stenosis, triglyceride-glucose index, ischemic stroke, digital subtraction angiography, atherosclerosis

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACA	: Anterior Cerebral Artery-Anterior Serebral Arter
AF	: Atrial Fibrilasyon
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ASCVD	: Atherosclerotic Cardiovascular Disease-Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
BUN	: Blood Urea Nitrogen-Kan Üre Azotu
CAS	: Carotid Artery Stenting-Karotis Arter Stentleme
CC	: The Common Carotid Trial-Kommon Karotis Denemesi
CCA	: Common Carotid Artery-Kommon Karotis Arter
CDUS	: Carotis Duplex UltraSound-Karotis Dupleks Ultrason
CEA	: Carotis Endarterectomy-Karotis Endarterektomi
cIMT	: Carotis Intima Media Thickness-Karotis İntima Media Kalınlığı
CREST	: Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial-Karotis Revaskülarizasyon Endarterektominin Stent ile Kıyaslanması Çalışması
DALY	: Disability Adjusted Life Years-Sakatlığa Göre Düzeltilmiş Yaşam Yılları
DM	: Diyabetes Mellitus
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografi

EAA:	: Eğri Altındaki Alan
ECST Denemesi	: The European Carotid Surgery Trial-Avrupa Karotis Cerrahi
E-selektin	: Endotelyal Selektin
F	: French
FOV	: Field of View-Görüş Alanı
FPS	: Frame Per Seconds-Saniyedeki Görüntü Sayısı
GA	: Güven Aralığı
GBD	: Global Burden of Disease-Küresel Hastalık Yüğü
GFR	: Glomerular Filtration Rate-Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: High Density Lipoprotein-Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatis Model Assessment of IR
HR	: Hazard Ratio-Riziko Oranı
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1 Molekülü-1	: Intercellular Adhesion Molecule-1/Hücrelerarası Adezyon
IDL	: Intermediate Density Lipoprotein-Orta Yoğunluklu Lipoprotein
IR	: Insulin Resistance-İnsülin Direnci
İCA	: Internal Carotid Artery-İnternal Karotis Arter

KAS	: Karotis Arter Stenozu
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
LDL	: Low Density Lipoprotein-Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCA	: Middle Cerebral Artery-Orta Serebral Arter
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1/Monosit Kemoatraktan Protein-1
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease-Renal Hastalıklarda Diyet Modifikasyonu
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Modifiye Rankin Skoru
NASCET	: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial-Kuzey Amerika Semptomatik Karotis Endarterektomi Denemesi
OR	: Odds Ratio-Olasılık Oranı
PCA	: Posterior Cerebral Artery-Posterior Serebral Arter
PFO	: Patent Foramen Ovale
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TC	: Total Cholesterol-Total Kolesterol
TG	: Trigliserit
TİA	: Geçici İskemik Atak
TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment-Org 10172 Akut İnme Denemesi

TOF : Time-of-Flight

TSH : Tiroit Stimülan Hormon

TyG : Trigliserit-Glukoz İndeksi

USG : Ultrason Görüntülemesi

VLDL : Very Low Density Lipoprotein-Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

WHO : World Health Organization-Dünya Sağlık Örgüt



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. LDL'nin Friedewald Formülüyle Hesaplanması	12
Şekil 2.2. Vasküler Tabakalar ve Kayma Geriliminin Şematize Edilmesi.....	20
Şekil 2.3. DSA'da Stenoz Ölçüm Yöntemleri	28
Şekil 2.4. NASCET ve ECST Yöntemine Göre Hesaplanan Karotis Darlık Yüzdelerinin Karşılaştırılması	29
Şekil 4.1. TOAST Sınıflamasına Göre TyG İndekslerinin Ortalama TyG İndeksi ile Karşılaştırılması	49
Şekil 4.2. TyG İndeksinin ROC Eğrisi ile Analizi	49
Şekil 4.3. TC/HDL'nin ROC Eğrisi ile Analizi.....	50

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı	41
Tablo 4.2. Akut İnme ile Başvuran Hastaların Oranı.....	41
Tablo 4.3. Hastaların Özgeçmiş, Soygeçmiş, Alışkanlık Profili.....	42
Tablo 4.4. DSA'da Saptanan Belirli Orandaki Karotis Arter Stenozuna Sahip Hasta Sayı ve Yüzdeleri, Karotis Endarterektomi ve Karotis Stentleme Geçirenlerin Oranı	43
Tablo 4.5. Tüm Hastaların Laboratuar Parametrelerinin Ortalama ve Standart Sapma Değeri.....	43
Tablo 4.6. Hastaların Laboratuar ve Yaş Verilerinin Ortalama, Standart Sapma ve İstatistiki Açıdan Değerlendirmesi	44
Tablo 4.7. Pearson Korelasyon Katsayısı Tablosu.....	45
Tablo 4.8. DSA'da %50-69 Karotis Arter Stenozu Bulunanların <%49 Olanlar (Grup 2) ile Kıyaslanması.....	47
Tablo 4.9. DSA'da >%70 Karotis Arter Stenozu Bulunanların <%49 Olanlar (Grup 2) ile Kıyaslanması.....	47
Tablo 4.10. TyG İndeksinin TOAST Sınıflamasındaki İnme Subtiplerine Göre Ortalama ve Standart Sapma Değeri.....	48
Tablo 4.11. TyG İndeksinin EAA, Cut-off, P değeri, Duyarlılık ve Özgüllük Oranı....	50
Tablo 4.12. TC/HDL'nin EAA, Cut-off, P değeri, Duyarlılık ve Özgüllük Oranı	50
Tablo 4.13. TyG İndeksinin TOAST Sınıflaması Üzerine Etkisi	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik inme, büyük bir halk sağlığı problemi olup dünya çapında önde gelen ölüm ve özürlülük nedenlerinden biridir. Tüm iskemik inmelerin yaklaşık %18-25'i karotiste aterosklerotik hastalığın neden olduğu tromboembolizme atfedilebilir (1). Ateroskleroz; endotel aktivasyonu ile başlayıp enflamatuvar süreçlerle devam eden ve damarlarda lipit birikimi, kalsifikasyon gibi mekanizmalar sonucu vasküler yapılarda daralma ile sonuçlanan bir patofizyolojik süreçtir (2). En önemli risk faktörünün ileri yaş olduğu iskemik inmede; sigara, HT (Hipertansiyon), DM (Diyabetes Mellitus), dislipidemi, AF (Atrial Fibrilasyon), büyük arter ateroskleroza gibi diğer birçok risk faktörü saptanmıştır (3). Dislipidemi ve hiperglisemi, iskemik inmede sık görülen risk faktörlerindendir. Tek başlarına değerlendirdiğinde bile bu iki parametre iskemik inme riskini belirgin ölçüde artırmaktadır (4, 5).

Değiştirilebilir risk faktörlerini yönetmek, inmeden primer ve sekonder korunmada önemlidir. Değiştirilebilen bir risk faktörü olan IR (insulin resistansı) ile hiperglisemi ve hiperlipidemi korelasyonunun önemine atıfta bulunan çok sayıda çalışma mevcut olup ASCVD (Atherosclerotic CardioVascular Disease- Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık) ve karotis stenoz gelişiminde bu faktörlerin oldukça önemli olduğu tespit edilmiştir (6-8).

Karotis plakları olan hastalarda inmeyi önlemeye yönelik Avrupa ve ABD (Amerika Birleşik Devletleri) kılavuzları, stenoz derecesi ve karotid arter aterosklerozunun ciddiyetini sınıflandırmaya ve dolayısıyla inme oluşumunu önlemeye yönelik stratejilerin seçimini amaçlamaktadır (9). Tanı ve tedavide önemli yeri olan karotis darlığının iskemik inme yönetimindeki önemi açıktır. İskemik inmede büyük arter ateroskleroza etyolojisi zemininde sık olarak İCA'nın (İnternal Karotis Arter) tutulduğu bilinmektedir (3). Başka bir deyişle iskemik inmenin vasküler etyolojilerinin başında semptomatik karotis stenozu gelir. Semptomatik karotis stenozu tanımı için ipsilateral serebral hemisferi sulayan karotiste en az %50 darlığın olması gerekir (10). Bunun tespiti için en iyi diagnostik yöntem Dijital Substraksiyon Anjiyografidir (DSA). Literatüre bakıldığında semptomatik karotis stenozu için iki terminoloji olduğu görülmektedir; orta derece darlık % 50 - 70 arası iken şiddetli derecede darlık ise %70 ve üzeridir (10). Karotis stenozlarına genellikle yumuşak plak denilen, lipid partiküllerine sekonder oluşan

trombozlar neden olur. Karotis stenozu ve oklüzyonuna neden olan bu patofizyolojik mekanizmanın klinik pratikte değerlendirilmesinin önemi her geçen gün artmaktadır. Bu şekilde erken aterosklerotik değişikliklerin de takip edilebilmesi mümkün olabilir.

Aterosklerozun yanısıra kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini artıran diğer önemli parametreler DM, bozulmuş kan glukoz regülasyonu, TG (Trigliserit) yüksekliği, LDL (Low Density Lipoprotein-Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) yüksekliği ve IR'dir.

İnsülin direncinin klinik pratikte ölçümü için Trigliserit-Glukoz İndeksinin (TyG) kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu indeks, açlık fizyolojisinde bakılan bir parametre olup $\ln [\text{trigliserit}(\text{mg/dL}) \times \text{açlık kan şekeri}(\text{mg/dL})/2]$ şeklinde doğal logaritmik hesaplama ile ölçülmektedir (11). Karotis aterosklerozu ile indeks arasında pozitif korelasyon olduğunu ve ateroskleroz için prediktif değere sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır (12-14).

Metabolik sendromla alakalı bir belirteç olan IR'nin klinik kötü sonlanımla ilişkisi gösterilmiş olup günümüzde kullanılan HOMA-IR (Homeostatis Model Assessment of IR) ve hiperinsülinemik-öglisemik klamp testi gibi ölçümler klinik uygulama pratiğine yeterince uygun değildir. Daha kolay uygulanan bir ölçüm yöntemi araştırılırken, TyG indeksinin diğer alternatif metotlara göre IR ve diyabet gelişim riskini göstermede daha üstün olduğu gösterilmiştir (15). Ayrıca, TyG indeksi, tip 2 diyabet gelişimini öngörmede tek başına açlık glukozu ve trigliseritlerden daha üstün performans göstermiş olup kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur, bu da TyG indeksinin inme sonrası klinik sonlanım tahminleri için iyi bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (16-19).

Karotis darlığına primer katkısı olan aterojenik risk faktörlerinin birlikte hesaplanması, darlık ve inme şiddeti hakkında daha prediktif bir değer verebilir. Yapılan bir çalışmada akut iskemik inme ile başvurup intravenöz (IV) trombolitik alan hastalarda bakılan TyG indeksinin, hastaların 90 günlük mortalite ve klinik olarak kötü nörolojik ve fonksiyonel sonlanımları ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (11).

Çalışmamızda semptomatik karotis darlığına bağlı inme geçirenlerde TyG indeksinin darlık derecesine etkisini incelemeyi ve diğer etyolojik nedenlere bağlı inmeler ile TyG indeksi arasında korelasyon olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık. Nöroloji

pratiğinde TyG indeksine olan ilgi her geçen gün artmakta olup bu konuyla ilgili henüz net bir *cut-off* değeri veya yerleşmiş bir konsensüs yoktur. Bu nedenlerden dolayı yapacağımız bu çalışmanın literatüre önemli bir katkısı olacaktır.

Bu çalışmamıza dayanarak TyG indeksi ile semptomatik karotis darlığına bağlı iskemik inme geçirme riski arasındaki korelasyon baz alındığında, bu indeksin yüksek olduğu hastalarda karotis darlığı açısından daha dikkatli olunması gerektiğini, indeksi yüksek olan hastaların inmeden primer ve sekonder korunma anlamında daha detaylı tetkik edilebileceğini düşünüyoruz. Aterosklerotik risk faktörlerine ve subklinik karotis darlığına sahip hastaların beyin damar görüntülemelerine ve revaskülarizasyon girişimlerine alınmasında erken dönemde daha proaktif yaklaşılabilirliğini, TyG indeksinin yönetimi ile aterosklerozun progresyonunun önlenilebileceğini düşünmekteyiz. Literatürde uzun yıllar boyunca takip edilmiş olan hastalarda TyG indeksi yüksek olanların karotiste plak geliştirme ve iskemik inme geçirme oranı toplumun geri kalanına göre önemli ölçüde yüksek tespit edilmiş olup çalışmamız ile halk sağlığı için yeni bir koruyucu sağlık önlemine yol göstermeyi de hedefliyoruz (13, 18).

Hipotezimiz, TyG indeksi yüksek hesaplanan bireylerde semptomatik karotis stenozuna bağlı inme sıklığının daha fazla olacağı yönündedir. Bu hipoteze dayanarak; poliklinik şartlarında pratik bir şekilde hesaplanabilen TyG indeksine bakılarak, indeksi yüksek olan asemptomatik, yani henüz inme geçirmemiş bireylerin vasküler görüntüleme için yönlendirilmesini ve bu konuda ileride yapılacak çalışmalara ışık tutmayı planlıyoruz. Sonuç olarak çalışmamızdaki temel amaç; semptomatik karotis darlığı olan ve olmayan iskemik inmeli hastalarda TyG indeksinin ilişkisini göstermektir. Karotis darlığına yönelik tetkikler ve risk faktör modifikasyonu planlanırken bu indeksin takibi de göz önüne alınmalıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Hastalıklar

2.1.1. İnmenin Tanımı

İnme, serebral perfüzyon basıncının bozulmasına bağlı olarak serebral, spinal, retinal enfarktüs, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama dahil olmak üzere hızla gelişen fokal veya global nörolojik defisit ve serebral fonksiyon bozukluğu ile prezente olan, 24 saatten uzun süren ve ölüme yol açabilen semptomların görüldüğü akut nörolojik tablodur (20). İnmeler, iskemik inme ve hemorajik inme olarak ikiye ayrılır. İnmelerin yaklaşık %84,4'ünü iskemik inme grubu oluşturur (21). İskemik serebrovasküler hastalık (SVH), serebral kan damarlarının oklüzyonuna (tıkanmasına) bağlı olarak beyin enfarktüsüne neden olur.

İskemik SVH, vasküler oklüzyona neden olan faktöre göre sınıflandırılır. Temel 3 ana neden, büyük serebral veya ekstraserebral kan damarlarını etkileyen trombozla birlikte ateroskleroz, serebral embolizm ve beyin parankimi içindeki küçük serebral damarların tıkanmasıdır.

Bir grup hastada inme belirlenebilir diğer nedenlere bağlanır. Arteriyel diseksiyon, vaskülit gibi enflamatuvar süreçler, serebral ven ve dural sinüslerin trombozu, hiperkoagübiliteye bağlı serebral damar trombozu, çeşitli mekanizmalardan kaynaklanan vazospazm, yağ, tümör, kolesterol embolisi gibi iskemik beyin hasarına yol açabilen birçok başka patolojik süreç vardır. Kalan bir grup hastada ise inmeler nedeni belirlenemeyen faktörlere bağlanır.

TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment-Org 10172 Akut İnme Denemesi) sınıflamasına göre inmede başlıca etyolojik tipler; (1) Büyük Arter Aterosklerozu, (2) Kardiyoembolizm, (3) Küçük Damar Oklüzyonu, (4) Belirlenen başka nedenlere bağlı inme, (5) Belirlenemeyen nedenlere bağlı inme olarak sınıflandırılmıştır.

2.1.2. İnmenin Epidemiyolojisi

Dünyada bir yılda 13.7 milyondan fazla inme vakası görülmekte olup yerkürede yılda 5.5 milyon hayat kaybına neden olmaktadır. Yaşlı popülasyonu daha fazla etkilediği bilinmekle birlikte giderek artan oranda genç nüfus ve genç erişkinlerde saptanmaktadır (22, 23). Tahmini inme insidansı 101,3/100.000'dir (24, 25).

GBD (Global Burden of Disease-Küresel Hastalık Yüğü), çalışmasının son raporuna göre SVH tüm ölümlerin %11,6'sını oluşturmakta, dünyada ikinci en sık ölüm nedeni olmanın yanısıra üçüncü en sık özürllük nedeni olmaya devam etmektedir.

1990-2019 arası yapılan GBD verilerinin analizine göre total inme sayısında %70, inme prevelansında %85, mortalitede %43 artış görülmüştür. Yaşa göre düzeltilmiş inme insidansı %17 azalmış, prevelansı %6, mortalite %36 azalmıştır (26, 27).

Geçtiğimiz yıllarda inmenin tedavisel yönetimi ve önlenmesi için artış gösteren seçenekler ve yeni kılavuzlara rağmen rekürren inme, bütün inmelerin %30'unu oluşturmaktadır, orandaki yüksekliğin inmeden sekonder korunmadaki yetersizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (28-31).

ABD'de yıllık yaklaşık 795.000 yeni ya da rekürren inme görülmektedir. Bunların 185.000'i rekürren, 610.000'i ilk iskemik SVH olarak kayda geçmektedir (32).

ABD'de İnmelerin %88'inin iskemik SVH olduğu ve yaklaşık %8-12'sinin ilk 30 gün içinde ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Dünya çapında gelişmiş ülkelerin çoğunda inme ölüm oranlarında azalma görülmesine karşın, dünya çapında başlıca ölüm ve engellilik sebebi olmaya devam etmektedir. İnme mortalite oranlarının Asya ve Doğu Avrupa'da özellikle yüksek bulunduğu WHO (World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü) tarafından 2004 yılında yayımlanmıştır. Gelişmiş ülkelerin inme mortalitesi ve insidansında belirgin düşüşler olmuştur. Buna karşın nüfusun yaşlanması, inme belirtilerinin daha çok bilinmesi ve daha iyi tanı araçları ile birlikte azalan inme insidansı tersine dönmektedir. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde inme insidansı ve mortalitesi artmaktadır. Dünyanın çeşitli yerlerinde gözlenen değişken insidans oranları farklı sosyoekonomik faktörler, yaşam tarzı ve diyet alışkanlıkları, farklı risk faktör maruziyetleri ve çevresel şartlar ile açıklanabilir.

İnme önemli bir vefat, özürlülük ve demans nedeni olup hayat kalitesini belirgin ölçüde etkilemekte, toplumda önemli ölçüde ekonomik ve sosyal bir yük oluşturmaktadır, belirgin iş gücü kaybına yol açmaktadır (28-30).

SVH'nın tıbbi maliyetinin diğer bütün vasküler hastalıklardan daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda, koruyucu önlemler alınmazsa SVH için sağlık bakım maliyetleri toplamının üç katına çıkmasının beklendiği ifade edilmektedir (33).

DALY (Disability Adjusted Life Years - Sakatlığa Göre Düzeltilmiş Yaşam Yılları), sağlıklı olarak geçirilen bir senenin kaybı olarak değerlendirilir. DALY kavramı ile çeşitli hastalık ve yaralanmaların sebep olduğu erken ölümlerle, ölümlerle sonuçlanmayıp uzun süreli engellilik ve fonksiyon kaybına sebep olan durumların yol açtığı hastalık yükünün tek bir ölçütle değerlendirilmesi amaçlanmaktadır (34).

İnme; sağ kalanlarda önemli fiziksel, duygusal, bilişsel özürlülüğe yol açar, toplam DALY'nin %3,6'sını oluşturur, ülkenin gelişmişlik düzeyinden bağımsız olarak ilk 10 özürlülük nedeni arasında yer alır.

2.1.3. İnmede Risk Faktörleri

2019'da GBD tarafından yapılan değerlendirmede inme için önde gelen beş risk faktörü, neden olduğu inme DALY'leri ile birlikte oransal sıralamaya göre yüksek sistolik kan basıncı (%55), yüksek vücut kitle indeksi (%24,3), yüksek APG (Açlık Plazma Glukozu) (%20,2), ortamdaki partikül madde kirliliği (%20,1) ve sigara içme (%17,6) olarak bulunmuştur (26).

Değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri iskemik SVH riskini artırmaktadır. Değiştirilemeyen risk faktörlerinin içinde etkin köken, ileri yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü ve geçirilmiş inme öyküsü yer alır. Değiştirilebilir risk faktörleri davranışlar ve davranışsal olmayan faktörler olarak gruplara ayrılır.

Değiştirilebilen davranışsal faktörler arasında fiziksel aktivite, sigara, uyuşturucu, alkol tüketimi yer alır. Davranışsal olmayan risk faktörleri arasında düşük sosyoekonomik statü, dislipidemi, arteriyel HT, kalp hastalığı ve karotis arter hastalığı yer alır. Orak hücre anemisi de değiştirilebilen ve davranışsal olmayan bir risk faktörü olup exchange transfüzyon ile inme riski azaltılabilir.

Potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörleri arasında sol ventrikül hipertrofisi, DM ve hiperhomosisteinemi bulunur. Daha az dokümente edilmiş risk faktörleri arasında CRP, ayak bileği-brakial tansiyon ölçüm oranı, MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)'de beyaz cevher hiperintensiteleri ve sessiz beyin enfarktları, karotis arterin intima-media kalınlık derecesi bulunur (35).

İleri yaş, inme için en önemli risk faktörü olup yaşla birlikte inme insidansı önemli ölçüde artmaktadır. 55 yaşından sonra inme insidansı her on yılda 2 katına çıkar. Bütün inmelerin yarısı 75 yaşından büyüklerde görülmektedir. Kadınların inme ile ilişkili ölüm oranı erkeklerden daha yüksektir. 45-75 yaş arası erkeklerde, kadınlardan daha yüksek oranda iskemik inme gelişir; 75 yaş sonrasında kadınlarda inme oranları daha yüksektir (32).

İrk da önemli bir risk faktörü olup beyaz ırk ile karşılaştırıldığında, Afrika-Amerikalıların ilk inme geçirme riski yaklaşık iki kat daha fazladır. Çinliler, Koreliler ve Japonlar'da intrakranyal ateroskleroz ve intrakranyal hemoraji oranları beyaz ırktan fazladır.

İskemik SVH'dan sekonder korunmada hedeflenen ve kanıtlanmış bazı risk faktörleri; HT, DM, hiperlipidemi, hiperkoagübilite, sigara, AF'dir. Bununla birlikte, belirlenmiş bu risk faktörlerinin açıklayamadığı inmeler de göz ardı edilemeyecek orandadır (28, 36).

2.1.4. İnmenin Etyolojisi

2.1.4.1. Serebral Embolizm

İskemik inmenin en sık nedenidir, klinik tablosu genellikle ani başlangıçlı olup saniyeler içinde ortaya çıktığı görülür, prodromal semptomlara rastlanmaması tipiktir.

Çoğu durumda embolik materyal, kalpteki bir trombüsten kopan bir parçadan oluşur ("*kardiyoembolik*"). Daha az sıklıkta, tıkalı veya ciddi şekilde stenoze karotis veya vertebral arterin lümenindeki bir trombüsün distal ucundan intraarteriyel yöne doğru giden trombüs yoluyla ("*arterden artere emboli*"), venöz sistemden kaynaklanan pıhtının patent foramen ovale gibi kalbin atriumları arasındaki bir açıklıktan geçmesi sonucu veya aortadaki büyük ateromatöz plaklardan kaynaklanan bir emboli sonucu olabilir.

Aort veya mitral kalp kapakçığına yapışıp daha sonra serbest kalan trombotik veya enfekte materyal (endokardit), protez kalp kapakçıklarından kaynaklanan pıhtılar da embolinin iyi bilinen kaynaklarıdır. Yağ embolisi, tümör hücreleri (atriyal miksoma), fibrokartilaj, amniyotik sıvı ya da havanın neden olduğu emboli, inmenin ayırıcı tanısında nadir nedenler arasında yer alır.

Emboli genellikle damarların bifurkasyon bölgesinde veya damar lümeninde doğal daralma olan başka bir yerde görülür.

Framingham Kalp Çalışmasına göre, kronik AF'li hastalar, normal kalp ritmine sahip aynı yaştaki bir popülasyona göre yaklaşık 6 kat daha fazla felç geçirme eğilimindedir (37), romatizmal kapak hastalığı da eşlik ediyorsa risk daha da yüksektir.

AF varlığının getirdiği inme riski yaşa göre değişir, 65 yaşından küçüklerde yılda %1 ve 75 yaşından büyüklerde yılda %8'e kadar çıkar (38).

Embolizm, paroksizmal atrial fibrilasyon veya flutter durumlarında oluşabilir, birçok çalışmada kronik aritmiden daha fazla oranda inmeye sebep olduğu tespit edilmiştir. Paroksizmal AF'yi tespit etmek için uzun süreli ritm monitörizasyonu veya ritm holter gereklidir. İmplant kalp pili veya defibrilatörü olan ve AF'li olmadığı bilinen hastalarda Healy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada önemli miktarda atrial aritmi saptanmış olup inme riskinin 5 katına çıktığı bulunmuştur (39). Kriptojenik inme değerlendirmesinde geleneksel ritm holter dışında uzun süreli kalp ritm monitörizasyonunun da AF ekartasyonu için önemli yeri vardır.

Sol ventrikülde miyokard enfarktüsüne bağlı hasarlı endokardiyumda biriken mural trombüs, özellikle anevrizmal kese varsa, önemli bir serebral emboli kaynağıdır. Romatizmal ateş sıklığının azalmasıyla çok daha az görülen bir durum olan *“AF'nin eşlik etmediği şiddetli mitral stenoz”* da da embolik odak oluşabilmektedir.

Akut miyokard enfarktüsünden sonraki ilk birkaç hafta içinde emboli oluşabilir. Loh ve meslektaşları, emboli riskinin daha düşük bir risk derecesinde 5 yıla kadar devam ettiğini bulmuşlardır (40).

Kardiyak anjiyografi veya cerrahi, özellikle kapak cerrahileri, trombüs veya kalsifiye bir kapaktan kopan fragmanları yayabilir. Aort ve mitral kapak protezleri de

önemli emboli kaynaklarıdır. Subendokardiyal fibroelastoz, kardiyak miksomalar, idiyopatik miyokardiyal hipertrofi ve miyokardiyal trişinozis lezyonları kardiyak kökenli embolinin diğer nadir nedenleridir.

Bir başka emboli nedeni karotid veya vertebral arterdir; burada ülserle ateromatöz plak üzerinde oluşan pıhtı ayrılıp intrakranyal bir artere taşınabilir (*“arterden artere emboli”*).

Çıkan aortadaki ateromatöz plakların, daha önce bilinenden daha sık görülen bir emboli kaynağı olduğu kabul edilmiştir. Amarenco ve meslektaşları, embolik inme için belirgin bir nedeni olmayan bir hasta grubunun %38'inin aortik arkta 4 mm'den daha kalın ekojen aterosklerotik plaklara sahip olduğunu bildirmiştir (41).

Paradoksal emboli, kalbin sağ ve sol tarafları arasında anormal bir bağlantı (özellikle PFO [Patent Foramen Ovale] veya pulmoner arteriyovenöz fistül) olduğunda ortaya çıkar. Alt ekstremitelerde, pelvik damarlarda veya sistemik venöz dolaşımın herhangi bir yerinde ortaya çıkan embolik materyal pulmoner dolaşımı atlayarak serebral damarlara ulaşır. Pulmoner hipertansiyon da paradoksal emboli oluşumunu kolaylaştırır. Birkaç çalışma, hastanın foramenine bitişik küçük bir atriyal septal anevrizmanın varlığının da inme riskini artırdığını göstermektedir.

Mas ve arkadaşlarının bildirdikleri seride 18-55 yaş arası inme geçiren hastalar 4 yıl izlenmiş; sekonder inme riski tek başına PFO'su olanlarda %2, hem PFO hem de atriyal septal anevrizması olanlarda %15 bulunmuştur (42).

DSA sırasında kateter ucundan emboli çıkabilir veya aort, karotid veya vertebral arterlerden kaynaklanan ateromatöz plak, kateter manipülasyonu ile yerinden oynayıp işlem sırasında iskemik SVH'ye neden olabilir. Serebral arterlerin transkranyal Doppler USG (Ultrason Görüntülemesi) ile izlenmesi, anjiyografik işlemler sırasında küçük embolilerin sıklıkla ortaya çıktığını göstermiştir. Bendszus ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 100 hastanın 23'ünde DSA'dan hemen sonra difüzyon ağırlıklı MRG'de yeni kortikal lezyonların olduğu bulunmuştur. Buna karşın, bu hastalardan hiçbirisi semptomatik olmamış, iyi bir girişimsel teknikle vasküler kateter kaynaklı embolinin nadir olduğu öne sürülmüştür (43).

2.1.4.2. Aterotromboz ve Ateroskleroz

Ateroskleroz; endotel aktivasyonu ile başlayıp enflamatuvar süreçlerle devam eden ve damarlarda lipit birikimi, kalsifikasyon gibi mekanizmalar sonucu vasküler yapılarda daralma ile sonuçlanan bir patofizyolojik süreçtir (2).

Ateroskleroz, lokal vasküler trombozun altındaki tipik patolojidir. Çoğu durumda trombüs, damar tıkanıklığındaki son hadisedir. Bir klinik sonlanım olan inme, stenoze veya oklüde damarda azalan kan akımından veya trombüsün uzak bir bölgeye embolizasyonundan kaynaklanabilir. Damar oklüzyonu, aterosklerozun daha küçük bir yan damarın ağzını tıkamasıyla da olabilir. Aterotrombozlu hastalarda iskemik SVH öncesi minör nörolojik bulgularla giden TİA'lar görülebilir. Embolik inmelerde de bazen TİA'lar görülebilse de tekrarlayan basmakalıp TİA'lar genellikle aterotrombotik vasküler hastalığa işaret eder.

Aterom plakları tercihen serebral arterlerin kıvrımları ve dallanma noktalarında oluşur. En sık yerleşim yerleri sırasıyla (1) internal karotis arterin a. carotis communis'ten köken aldığı yerde; (2) vertebral arterin servikal bölgesinde, subklavyen damardan çıkış yerinde ve baziler arteri oluşturmak için birleştiği yerde; (3) orta serebral arterlerin kökünde veya ana bifurkasyon noktasında; (4) proksimal posterior serebral arterlerin mezensefalonun etrafından dolandığı yerde ve (5) proksimal anterior serebral arterlerin anteriordan geçip korpus kallozumun üzerinden kıvrıldığı yerdedir. Son iki madde, ilk üç maddeye oranla çok daha az sıklıkta görülür. Serebral arterlerde, Willis poligonundaki ilk majör dallardan sonra ciddi plak oluşumu ve buna sekonder inme gelişimi az görülür. Asya kökenli kişilerde, ekstrakranyalden ziyade intrakranyal ateroskleroz eğilimi vardır (38). Karotis plakları iskemik inme vakalarının yaklaşık %30 unda gözlenmiştir (44).

Aterotromboz, birçok şekilde serebral enfarktüse yol açabilir. En sık görülen mekanizma, tıkalı bir plak veya plak üstünde oluşan trombüsün majör bir intrakranyal damar lümenini doldurup o damarca beslenen beyin alanlarına giden kan akımını kesmesidir. Bir başka mekanizma, daha proksimaldeki bir damarda oluşan aterosklerotik oklüzyon ve buna bağlı olarak ACA (Anterior Cerebral Artery-Anterior Serebral Arter), MCA (Middle Cerebral Artery-Orta Serebral Arter) ve PCA (Posterior Cerebral Artery-Posterior Serebral Arter) arasındaki, azalmış kan akımına karşı en duyarlı bölgede “watershed” yani sınır sulama alanı enfarktı görülmesidir. Bazen de daha proksimaldeki

bir aterosklerotik lezyon emboli oluşumundaki kaynak olup daha distaldeki damarlarda inmeye neden olabilir, buna “*arterden artere emboli*” denir. Son mekanizma, kardiyoembolik kökenli inmelerde daha sık görülür.

Bir başka mekanizma ise Willis poligonuna katılan majör bir damardaki aterosklerotik plağın küçük penetran arterlerden birinin orifisini tıkamasıyla oluşur ve beynin derin bölgelerini tutan enfarktlara yol açar.

Fokal aterom plağı ne kadar şiddetli olursa, trombotik bir komplikasyon meydana gelme olasılığı da o kadar yüksektir. Plağın ülserasyonlu olup olmamasının yaratabileceği inme riski henüz netlik kazanmamıştır.

İCA’nın lümeninde şiddetli, özellikle %90 üzeri darlık yaratan veya 2 mm’den az rezidüel lümen bulunan durumlarda İCA’nın distali tarafından beslenen alanlarda inme gelişme riski fazladır.

Diyet ve lipit düşürücü ilaçlarla aterosklerotik lezyonlar bir dereceye kadar gerileyebilir. Hennerici ve arkadaşları, 18 ay boyunca takip ettikleri bir karotis stenoza hasta serisinde lezyonların yaklaşık %20’sinde spontan gerileme gözlemlediler. Bununla birlikte; DM, hiperlipidemi, sigara ve HT gibi altta yatan risk faktörleri kontrol altına alınmazsa, toplumun çoğunluğunda ateroskleroz ilerleyici bir hastalıktır (45).

2.2. Trigliserit-Glukoz İndeksi ve Dislipidemi

2.2.1. Dislipidemi, LDL/HDL, TC/HDL Oranları

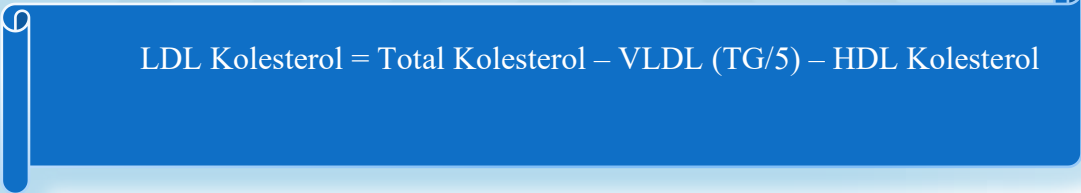
Dislipidemi, plazma lipid seviyelerindeki anormal düzeyleri yansıtan metabolik bozukluk olup; artmış TC (Total Kolesterol), artmış TG, düşük HDL (High Density Lipoprotein - Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein) kolesterol düzeylerinden biri veya birkaçının kombinasyonunu içerir (46).

WHO’nun 2018 tarihli bir raporuna göre, dislipidemi dünya çapında iskemik kalp hastalığının yaklaşık %60’ından ve inme vakalarının %40’ından sorumludur. Dislipidemi aynı zamanda dünya genelindeki toplam mortalitenin tahminen %4,5’undan ve dünya çapında toplam DALY’lerin %2’sinden sorumludur (47).

American Heart Association ve American College of Cardiology'nin kolesterol kılavuzlarına göre dislipidemi tanımı için TG ≥ 150 mg/dL olması hipertrigliseridemi, LDL kolesterol ≥ 130 mg/dL olması yüksek LDL, erkeklerde HDL kolesterol < 40 mg/dL, kadınlarda HDL < 50 mg/dL olması düşük HDL, Total Kolesterol ≥ 200 mg/dL olması hiperkolesterolemi kabul edilmekte ve TC/HDL oranının yüksekliği $\geq 3,4$ olarak kabul edilmektedir (48). Hipertrigliseridemi sınırı olan açlık TG ≥ 150 mg/dL olduğunda ASCVD riski artar. Bozulmuş APG tanımlaması için APG > 126 mg/dL olması gerekmektedir (13).

Hiperkolesterolemi nedenlerinin arasında sıklıkla genetik ailesel LDL reseptör mutasyonlarına bağlı olarak görülen, heterozigot mutasyona sahip olanlarda LDL kolesterol ≥ 190 mg/dL olarak seyreden, homozigot mutasyona sahip olanlarda LDL ≥ 450 mg/dL olarak seyreden formlar vardır.

Ortalama 10-12 saatlik açlık sonrasında ölçülen plazmadaki lipit parametreleri, Friedewald formülüne göre hesaplanır (Şekil 2.1).


$$\text{LDL Kolesterol} = \text{Total Kolesterol} - \text{VLDL (TG/5)} - \text{HDL Kolesterol}$$

Şekil 2.1. LDL'nin Friedewald Formülüyle Hesaplanması

Hipertrigliseridemini, ateroskleroza zemin hazırlayan ve artmış kardiyovasküler hastalık riskini gösteren ilişkili olduğu durumlar; yüksek LDL ve düşük HDL kolesterol seviyeleri gibi dislipidemik göstergeler, IR, artmış trombosit agregasyonu dahil olmak üzere çeşitli protrombotik durumlar, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve viskozitede artıştır (6, 49-51).

TG aracılı hiperviskozite, endotel disfonksiyonuna, doku iskemisine ve şilomikronemi sendromuna katkıda bulunabilir (52, 53). Enflamasyon da aterosklerotik duruma önemli bir katkıda bulunur (54-56).

LDL alt fraksiyon dağılımı, plazma TG düzeylerinden de belirgin şekilde etkilenir. TG yaklaşık 132 mg/dL'nin üzerine çıktığında küçük, yoğun LDL (LDL-III) konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığı ve normal koşullarda en bol bulunan alt fraksiyon olan LDL-II'de karşılıklı bir düşüş olduğu birkaç araştırmacı tarafından gösterilmiştir (57-59).

Küçük, yoğun özellikteki LDL'nin, arter duvar proteoglikanlarına gelişmiş bağlanma ve oksitlenme kabiliyeti nedeniyle normal boyutlu muadilinden daha aterojenik olduğu öne sürüldüğünden bu kavramsal model plazma trigliseridi ve ASCVD riskindeki değişiklik arasındaki temel bağlantılardan birini sağlar (59-62). LDL/HDL kolesterol oranı, erkeklerde $>3,5$ ve kadınlarda >3 , TC/HDL kolesterol oranı erkeklerde >5 ve kadınlarda $>4,5$ olduğu zaman primer kardiyovasküler olay riskini önemli ölçüde artırmakta olduğu tespit edilmiştir (63). LDL/HDL ve TC/HDL oranının benzerliği, plazma kolesterolünün yaklaşık üçte ikisinin LDL'de bulunması ve total ile LDL kolesterolün yakından ilişkili olması gerçeğiyle açıklanabilir. Helsinki Kalp Çalışması'na göre bu oranların artmış kardiyovasküler riski öngördüğü, riskin hipertrigliseridemi varlığında ise belirgin ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (64). TG'nin 300 mg/dL'yi aştığı durumlarda Friedewald formülü ile LDL hesaplanması güvenilir olmadığından TC/HDL kolesterol oranı tercih edilir. Oranların öngörü kapasitesi, HDL kolesteroldeki artışın plak gerilemesi ile ilişkili olduğunu, LDL kolesteroldeki azalışın ise plak progresyonunu yavaşlatacağını öne süren verilerle desteklenmektedir. TC/HDL oranının ayrıca karotis intima-media kalınlığının iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiş olup izole değişkenlerden daha güçlü bir parametredir (65-67).

Plazma TG'sindeki artış, TG'den zengin lipoproteinler olan VLDL (Very Low Density Lipoprotein) ve şilomikronların aşırı üretiminin ve bozulmuş klirensinin sonucu olarak ortaya çıkar. LDL, karaciğerden çıkıp kandan periferik dokulara geçerek karaciğere tekrar geri döner, bu yolda arter duvarına girebilir. Arterlerde biriken lipidlerin miktarı, plazma konsantrasyonları ile orantılıdır. Trigliseridin kendisinin aterosklerotik plakta birikmediği göz önüne alındığında, bu lipidin artan düzeylerinin ASCVD üzerindeki etkisinin dolaylı olması muhtemeldir, yani hipertrigliserideminin kolesterol taşıyan lipoprotein metabolizması üzerindeki etkisi yolu ile ve muhtemelen enflamatuvar mekanizmaların aktivasyonu ile (57, 58, 68-73). Artan TG düzeylerinin bir başka sonucu olan azalan HDL kolesterol seviyeleri, risk artışına katkıda bulunabilir (74).

Hipertrigliseridemide ASCVD riskindeki artışın, arter duvarının bu anormal lipoprotein türlerine maruz kalmasından kaynaklandığına inanılmaktadır. TG'den zengin lipoproteinlerin metabolizmasının esas düzenleyicileri tanımlanmış olup bunların bir kısmı farmakolojik müdahale için hedeftir. Bununla birlikte, trigliseridi düşürmenin ateroskleroz riskindeki azalmayla nasıl ilişkilendirileceği henüz netleşmemiştir. Çoğu popülasyonda plazma trigliserit ve kolesterol düzeylerinin, fizyolojik süreçleri desteklemek için gereken konsantrasyonların çok üzerinde olduğu ve bunun ASCVD ve pankreatit gibi patolojik sonuçlara yol açtığı kabul edilmektedir (74, 75).

Toplumda plazma trigliseridi yükseldikçe, VLDL1-VLDL2-IDL (Intermediate Density Lipoprotein - Orta Yoğunluklu Lipoprotein)-LDL delipidasyon kaskadı boyunca metabolik anormallikler ortaya çıkar. TG <100 mg/dL seviyelerinde, dolaşımda yaklaşık olarak eşit miktarda VLDL1 ve VLDL2 vardır ve kinetik çalışmalar, VLDL1'in hem düşük sekresyon hızı hem de hızlı klirensi olduğunu göstermektedir (58, 76, 77). Plazma VLDL1'i, aşırı üretim ve daha az efektif lipoliz kombinasyonu nedeniyle yükseldikçe, VLDL1 ve VLDL2'de yavaş metabolize olan türlerin ortaya çıkmasıyla artan metabolik heterojenite görülür (68, 76-84). Verimsiz VLDL delipidasyonunun bu ürünleri "*metabolik kalıntı parçacıklar*" olarak kabul edilir ve plazma trigliseridindeki artışla orantılı olarak birikirler (69-71). Bu kalıntıların aterosklerotik lezyonlarda kolesterol birikimine katkıda bulunabileceklerine ve ayrıca enflamatuvar süreçleri teşvik ettiklerine inanılır (60, 69, 72).

Glukoz ve lipid homeostazı ile ilişkili hormonlar da önemli düzenleyici faktörlerdir. İnsülin direncinin varlığı, hem normoglisemik hem de tip 2 diyabetik gruptaki katılımcılarda VLDL1 sentez oranları ile pozitif ilişkilidir, glukagon ise VLDL trigliserit salınımını baskılamak için hareket eder (77, 85-88). Buna karşılık, IR indeksleri veya tip 2 diyabet varlığı ile doğrudan VLDL2 üretimi arasında bir ilişki yok gibi görünmektedir (85, 88). Tip 2 diyabetli hastalarda VLDL-Trigliserit ve apo-B üretim hızlarının hipergliseminin derecesi ile (iyi kontrollü hastalarda bile) pozitif ilişkili olduğu görülmektedir (85, 86).

Ayrıca, diyabetik ve diyabetik olmayan denekler arasında partikül yapısında hiçbir fark görülmemiştir, bu da tip 2 diyabette görülen hipertrigliserideminin normal boyut ve bileşimdeki VLDL1 parçacıklarının aşırı üretimi ile ilişkili olduğunu gösterir. İnsülinin VLDL metabolizması üzerindeki doğrudan etkisi, hormonun normal ve

diyabetik deneklere akut olarak verildiği deneylerde de görülebilir (86, 87). İlk deney VLDL1 ve trigliserit üretimini baskılarken, ikincisi böyle bir etki göstermemiştir (87). Karaciğerden de novo VLDL2 sentezine ise insülinin iki grupta da etkisi olmamıştır.

Bu sonuçlar, VLDL1 ile VLDL2 birleşimi ve salgılanmasının karaciğerde bağımsız olarak düzenlendiği ve trigliserit taşınmasındaki rolü nedeniyle VLDL1 metabolizmasının vücuttaki homeostatik enerji kontrolü ile entegre olduğu görüşünü desteklemektedir. Lipoproteinlerin koroner kalp hastalığını öngörme gücünü incelemiş çok sayıda çalışma vardır. Genel olarak non-HDL kolesterolün [(Toplam Kolesterol)-(HDL Kolesterol)] veya Toplam kolesterol/HDL Kolesterol (TC/HDL) oranının risk belirlemede tek başına LDL kolesterolden daha iyi bir belirteç olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır (89, 90). Framingham çalışmasından elde edilen verilerin analizinde, TC/HDL oranı, ASCVD riskini önemli ölçüde etkilemiş olup, LDL kolesterol ise risk için önemli bir tahmin belirteci olarak bulunmamıştır (91).

2000 yılında 40-59 yaş arası 7735 İngiliz erkekte inme riskini belirlemek üzere yapılan ve Stroke dergisinde yayınlanan çalışmaya göre HDL/TC oranı ile inme gelişme riski arasında ters orantılı zayıf düzeyde ilişki bulunmuş olup inme riskini önemli ölçüde azaltan faktörün HDL yüksekliği olduğu, total kolesterolün ise inme riski ile zayıf pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (92). TC/HDL oranının optimal değerinin <3,5 olduğu, >5 olduğunda artmış kardiyovasküler risk arz ettiği çalışmalarda gösterilmiştir. TC/HDL oranı aterosjenik indeks veya Castelli indeksi olarak da bilinir. TC/HDL ve LDL/HDL oranları, öngörme değeri izole parametrelerden daha fazla olan iki önemli vasküler risk göstergesidir.

Dislipidemi, kardiyovasküler hastalığa neden olma sürecinde ateroskleroz ile ilişkilidir. Dislipidemiye bağlı biriken kolesterol oksitlenir. ICAM-1'in (Intercellular Adhesion Molecule-1/Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1) ve monosit adezyonu için E-selektinin (Endotelyal Selektin) salınımı ile monosit akışı ve sitokin oluşumu görülür. Bu monositler makrofajlara farklılaşır ve daha fazla monosit akışını teşvik etmek için MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1/Monosit Kemoatraktan Protein-1) sentezler. Ayrıca monositler İnterlökin-6 gibi sitokinlerin oksitleyici madde salınımı yoluyla kolesterol oksidasyonunu da artırır. Makrofajlar okside kolesterolü emer ve kan damarlarının duvarlarında biriken köpük hücrelere dönüşür. Bu süreç plak oluşumuna ve

ateroskleroza neden olur. Dislipidemi ateroskleroz riskini ve kardiyovasküler hastalığı hızlandırır (93, 94).

2.2.2 Trigliserit-Glukoz İndeksi (TyG İndeksi)

Son yıllar, hiperlipidemi ve hiperglisemi korelasyonunun önemine dikkat çekmiş ve bu konuda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bununla ilgili üzerinde çalışılan parametrelerden biri de Trigliserit-Glukoz İndeksidir (TyG). Bu indeks başlarda endokrin, daha sonra kardiyoloji kliniklerinde kullanılmış olup son yıllarda nörolojide inme pratiğinde ve çalışmalarda yerini almıştır. Bu indeks, $\ln [\text{trigliserit (mg/dL)} \times \text{açlık kan şekeri (mg/dL)} / 2]$ şeklinde doğal logaritmik hesaplamayla ölçülmektedir (11). Klinik pratikte uygulanabilirliği kolay olan bu belirtecin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve karotis kalınlık artışında önemli olduğu tespit edilmiştir (95). TyG indeksinin aterojenik risk açısından prediktif bir değer verebilmesi çok önemlidir.

Bazı çalışmalarda iskemik inme gelişimi ile hiperglisemi ve hiperlipidemi arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar sunulmuştur (96, 97). Hiperlipidemi ve hipergliseminin vasküler endotele uyguladığı hasar göz önüne alındığında, iskemik SVH hiperlipidemi ve tip 2 DM'nin serebrovasküler komplikasyonu sayılabilir. Önceki çalışmalar kardiyovasküler hastalık ve SVH için TG ve DM'nin bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (98).

Aterosklerotik hastalık gelişimine katkıda bulunan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. İnsülin direnci bunlardan biri olup tip 2 DM ve aterosklerotik hastalık gelişimine giden ara basamaklardan biridir. İnsülin direncinin değerlendirilmesi, açlık insülin seviyelerinin ölçümünü gerektiren HOMA-IR ile yapılmakta olup klinik pratikte özellikle birinci basamakta kolay uygulanabilir bir ölçüm değildir. Bu nedenle daha pratik metotların araştırılması gündeme gelmiştir. Giderek artan sayıda araştırma, TyG indeksinin HOMA-IR ile korelasyon gösterdiğini, IR ölçümü için kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bir çalışmaya göre TyG indeksi, IR ölçümünde altın standart olan fakat uygulanması komplike, maliyetli ve zaman alıcı olabilen hiperinsülinemik-öglisemik klamp testinden daha duyarlı (%96,5 duyarlılık) ve daha özgül bulunmuştur (%85 özgüllük) (99).

HOMA-IR indeksi beta hücre fonksiyonunu ve IR'yi ölçer, fakat insülin tedavisi alan ve fonksiyone beta hücresi kalmamış hastalarda değeri sınırlıdır. Bunu aşmak için yüksek riskli bireylerde TyG indeksinin kişi DM'li olsun veya olmasın, IR'yi ölçmek için erişilebilir ve güvenilir bir parametre olduğu ispatlanmıştır.

David ve arkadaşları, 4820 kişiyle yaptığı çalışmada DM'li bireylere tanı koymada TyG indeksinin APG'den daha iyi bir tahmin belirteci olduğunu göstermiştir (17). TyG indeksi yüksek kolesterol ve plazma glukoz düzeyleri ile korele olup IR ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişkiyi ölçmek için ideal bir parametredir. Birçok mekanizma söz konusu olabilmekle birlikte, öne çıkan görüş artmış IR'ye bağlı aterosklerotik süreçtir. IR ve kronik hiperglisemi, sistemik enflamatuvar süreçleri tetikleyerek oksidatif stres ve reaktif oksijen ara ürünleri aracılığı ile endotel disfonksiyonu, köpük hücre oluşumu ve *vasküler remodeling'e* neden olur (12). Endotelde nitrik oksit sentezini bozarak endotelin fizyolojik durumunu koruyamamasına yol açar (100). IR, İnterferon- γ -makrofaj yolağını indükleyerek karotid plak progresyonuna katkıda bulunabilir. Böylece IR, karotid plak oluşumunda önemli rol oynayabilir.

Bazı çalışmalarda IR'ye sahip hastalarda karotid plak oluşumu insidansı artmış olup, IR'nin kardiyometabolik hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu anlaşılmaktadır (8, 101). IR ayrıca platelet adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonunu artırarak hemodinamik bozukluklar ve iskemik SVH'ye neden olur (102). Thai ve arkadaşlarınca 2020'de yapılan bir çalışmada TyG indeksi ile koroner arteriyel stenozun sıklığı ve şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (103). Yapılan bir çalışmaya göre 1 sene boyunca takip edilen akut iskemik SVH ve tip 2 DM'li hastalarda yüksek TyG indeksine sahip olmanın hastalarda rekürren iskemik inme ve tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. İndeksi etkileyen parametrelerin 65 yaş ve üstü olmak, kadın cinsiyet, antihipertansif, antikoagülan, statin grubu ve antidiyabetik ilaç almak olduğu bulunmuştur (104).

TyG indeksi sistemik arteriyel sertlik, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom (hipertansiyon, obezite, dislipidemi, glukoz metabolizma bozukluğunun bir arada bulunduğu metabolik tablo) gibi önemli birçok kardiyovasküler risk göstergesinin şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (105, 106). Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ortalama TyG 8,73 bulunmuş, TyG indeksi $\geq 9,21$ olan grup $\leq 8,33$ olan gruba göre artmış

rekürren inme riski ve tüm nedenlere bağlı artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (106). Ayrıca çok sayıdaki çalışmanın kanıtlarına göre, TyG indeksi ile popülasyondaki ve inmeli hasta kohortlarındaki SVH mortalite ve morbiditesi arasındaki ilişki gösterilmiştir (107, 108).

TyG indeksi akut iskemik SVH'li hastalarda rekürren inme, tüm nedenlere bağlı mortalite ve nörolojik kötüleşme ile ilişkilendirilmiştir (109, 110). Lee ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada artmış TyG indeksinin akut iskemik SVH'li olup reperfüzyon tedavisi gören hastalarda 3 aylık fonksiyonel kötü sonlanımı gösteren yüksek MRS'yi öngörebildiğini tespit etmişlerdir (111).

Yang ve arkadaşlarının yaptığı sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmasında 18 çalışmaya dahil edilen 592.635 hasta incelenmiş, TyG indeksi ile popülasyondaki iskemik SVH riski ve iskemik SVH'lilerdeki kötü klinik sonlanım arasındaki ilişkiye bakılmış, iskemik SVH insidansı ile TyG indeksi arasında gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra dahi stabil kalan bir korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca inme rekürrensi ve mortalite ile önemli ölçüde ilişki de gözlenmiş olup kötü fonksiyonel sonlanım ve nörolojik kötüleşme ile ilişki ise bulunamamıştır (18).

Huang ve arkadaşları, HT'li hastalarda uzun vadede yüksek seyreden TyG indeksinin özellikle iskemik SVH olmak üzere artmış inme riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (112).

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda TyG indeksinin prediktif değerini tespit edebilmek için yapılan çalışmalarda yüksek TyG indeksi, artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (108).

Liao ve arkadaşlarının birçok kohort çalışmasının meta-analizine dayanarak yaptığı incelemeye göre, daha önce inme geçirmemiş erişkin yaştaki 5.804.215 katılımcının verisi analiz edilmiş, başlangıç noktasındaki yüksek TyG indeksinin yüksek inme riskine yol açan bağımsız bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (113).

Li ve arkadaşları tarafından koroner arter hastalığı olan hastalarda TyG indeksi ve karotis plak ilişkisi incelemek için 10535 kişi ile Çin'de 2014-2020 yılları arasında yapılan çok merkezli retrospektif kohort çalışmasına göre hastalar TyG indekslerine göre

dört gruba ayrılmış; kadınlarda, 60 yaş altında ve DM tanılı olanlarda indeksin karotid plakla belirgin ölçüde anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır (114).

Miao ve arkadaşları tarafından 2022’de Çin’de yapılan çalışmada iskemik inmeli hastalarda TyG indeksi ve karotis ateroskleroza arasındaki ilişkiyi araştırmak için 1523 hastanın cIMT (Carotis Intima Media Thickness-Karotis İntima Media Kalınlığı) ölçümü yapılmış, yüksek TyG indeksinin iskemik inmeli hastalarda cIMT ile ölçülen karotis ateroskleroza ile ilişkisi ortaya konulmuştur (115).

Wang ve arkadaşları tarafından 24.895 Çinli non-diyabetik işçi ile 2022’de yapılmış olan çalışmada katılımcıların karotis plak ölçümü Doppler USG ile değerlendirilmiş, katılımcıların %22,8’inde plak saptanmış, stabil plak %10,1, unstabil plak %12,7 oranında tespit edilmiş olup TyG indeksi ile plak prevalansı arasında belirgin düzeyde anlamlı pozitif ilişki görülmüştür ($p<0,001$) (116).

Li ve arkadaşları tarafından karotis ateroskleroz ölçümü için TyG indeksi ve USG ile değerlendirilen hastalarda yapılan çalışmaya 59.123 orta ve ileri yaşlı katılımcı dahil edilmiş; indeksin karotis ateroskleroza, cIMT, plak ve darlık şiddeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuş, subgrup analizinde kadınlarda darlık şiddeti ile ilişki daha sık bulunmuştur (117).

Lee ve arkadaşları TyG indeksinin Koreli erişkinlerde HOMA-IR ile karşılaştırıldığında arteriyel sertliğin daha iyi bir göstergesi olduğunu bulmuşlardır (118).

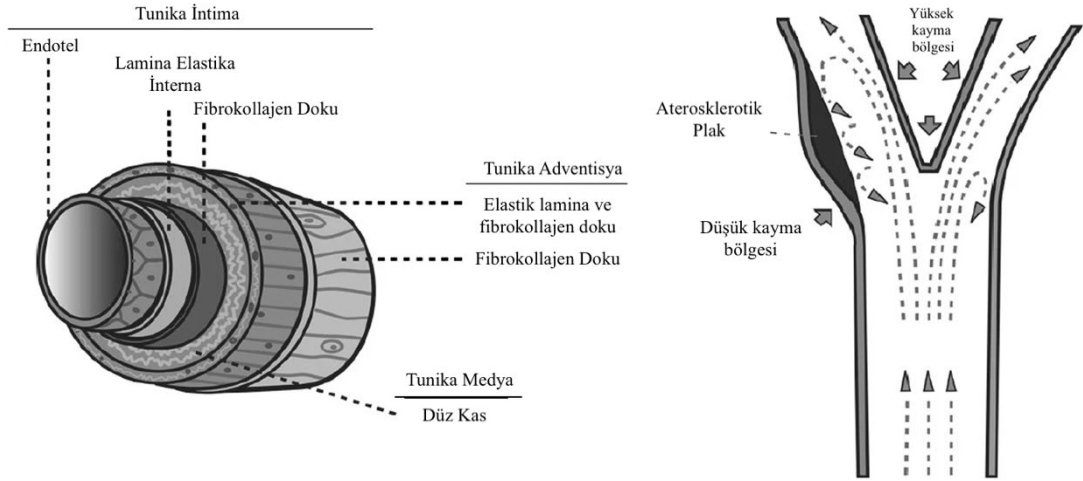
Chiu ve arkadaşları ile Zhao ve arkadaşları TyG indeksinin makrovasküler ve mikrovasküler hasar ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (119, 120).

Wu ve arkadaşları tarafından TyG indeksi ve ateroskleroz insidansını incelemek için yapılan çalışmada Çin’deki 15.428 kişi ortalama 5 yıl süreyle takip edilip karotis plak gelişme insidansına bakılmış, TyG indeksi ile karotis ateroskleroz insidansı arasında artmış riski gösteren korelasyon bulunmuştur (bu çalışma sonuçlarını Tyg datalarını yazalım) (44).

2.3. Karotis Arter Stenozunun Özellikleri, Sınıflaması, Tanı ve Tedavisi

2.3.1. Karotis Arter Stenozu ve Özellikleri

Bir arterin kan damarının yapısı, tunica intima, tunica media ve tunica adventisya olmak üzere üç doku tabakasından oluşur (Şekil 2.2) (121). Bu katmanlar, kan akımını tutan ve belirlenen rota boyunca yönlendiren, lümen olarak bilinen bir açık alanı kaplar. Kan akımına doğrudan bitişik olan tunica intima, pürüzsüz bir yüzey oluşturan ve kanın minimum sürtünme ile hareketini kolaylaştıran tek tabakalı endotel hücrelerini içerir. Yüzey reseptörleri bu hücrelere gömülerek vasküler geçirgenliği, trombosit agregasyonunu ve tromboz direncini düzenler. Fiziksel veya metabolik bir hasara yanıt olarak, endotelyum hasar bölgesine enflamatuvar hücre migrasyonu için gereken biyokimyasal sinyali tetikler. Bu bölgede tekrarlayan hasarlar *"fatty streak"* denen yağlı çizgilerin oluşmasına neden olarak aterosklerotik plak oluşumuna yol açar (122). Arteriyel duvarda meydana gelen lezyonlar, hücre proliferasyonu yoluyla enflamatuvar cevaba yol açan ve nihai plak progresyonu ile giden süreci devam ettirir. Arteriyel duvar lezyonları; hemodinamik, metabolik, çevresel ve genetik risk faktörleri gibi birkaç faktöre bağlanabilir.



Şekil 2.2. Vasküler Tabakalar ve Kayma Geriliminin Şematize Edilmesi - Saxena ve ark.'dan (123) alınmıştır.

Arteriyel duvar içinde immün yanıtın devam etmesi, arteriyel lümeneye doğru çıkıntı yapan ve lümen çapında azalmaya neden olan bir aterom oluşumuna yol açar. Endotel hücreleri tarafından devam eden hücre onarım girişimleri, aterosklerotik plağı oluşturup arteriyel çapı daraltarak süreci nihai bir arter stenozuna doğru götürür (143).

Karotis bifürkasyonunda aterosklerotik plak oluşumu büyük ölçüde hemodinamik kuvvetlere bağlanabilir. Kan akışının laminar akımında, duvardan merkeze doğru giderek artan bir sıvı hız gradyanı ortaya çıkar. Kan akışı ile duvar arasında indüklenen sürtünme, duvarda “*wall shear stress*” olarak bilinen, duvar kayma gerilimi olarak adlandırılan teğetsel bir kuvvet oluşturur. Arterin geometrisinden ötürü farklı hızlarla birlikte duvar kayma gerilimlerinin yüksek ve düşük olduğu bölgeler oluşur. Karotis bifürkasyonunda ise, yüksek kan hızları iç duvar ile karşılaştığında akım ayrımı meydana gelir ve karotis sinüsün dış tarafı boyunca ikincil akım modellerine yol açar. Bu ayrılma yoluyla, yüksek kayma gerilimi bölgeleri bifürkasyonun iç duvarlarının yakınında, düşük kayma gerilimi bölgeleri ise dış duvarların yakınında yer alır (Şekil 2.2). Duvar gerilimlerinin artması, akıma göre hücrelerin uzamasını ve hizalanmasını desteklerken, daha düşük gerilimlere maruz kalmak bu hücrelerin yuvarlanmasına neden olur. Endotel tabakasının düşük stres bölgelerindeki bu yüzey düzensizlikleri, hücre tamir edilebilirliğinin azalmasına ve dolayısıyla plak oluşumunun artmasına neden olur. Ek olarak, kalp döngüsünden gelen kan akımının pulsatil doğası, karotid sinüs ve daralmış arterler gibi daha yavaş akışa sahip alanları etkileyerek değişken kesme hızına neden olur. Bu düşük kesme hızlı alanlar aterom oluşumuna yatkındır (124). Karotid arterin ilerleyici daralması veya trombüsün oklüzyon veya embolizasyonuna neden olan ani plak rüptürü, TIA veya inme ile sonuçlanabilir.

Karotid arterin daralma süreci, uzun süreli kronik bir hastalık gibidir. Başlangıç aşamasında yağ birikimleri damarın iç cidarını etkiler. Plağa bağlı en ciddi yan etki, plak ülseri olduğunda veya kanadığında görülür, bu tür plaklara hassas veya yüksek riskli plaklar denir ve bu plakların inmeye neden olma riski yüksektir. Plagın inmeye yol açma riskini belirleyenler lümen stenozu, plak bileşimini oluşturan içerik ve plak morfolojisidir. Hem ultrason hem de MRG, plakta görülen ülserasyon ve lipid miktarına bağlı olarak plagın doğası hakkında bilgi verir. Genel olarak %50-69 darlık orta derecede darlık, %70 ve üzeri darlık ise şiddetli darlık olarak kabul edilir (125, 126).

Orta/şiddetli KAS (Karotis Arter Stenozu) prevalansı yaşla birlikte, özellikle 50 yaşından sonra artar ve kadınlardan çok erkekleri etkiler (127). Klinik pratikte, karotiste üfürüm tespit edilirse, karotis stenozunun varlığını ve ciddiyetini doğrulamak için bir USG veya BTA (Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi) / MRA (Manyetik Rezonans Anjiyografi) istenir. Karotis görüntülemelerinin amacı erken tanı, klinik evreleme, cerrahi için yol haritası çıkarma ve postoperatif sürveyanstır. Anlamlı karotis darlığının saptanması, inmeyi önlemek için önemli bir ilk adımdır (128-131).

Akut iskemik SVH'nin yaklaşık %15'lik kesimini ekstrakraniyal karotis aterosklerozuna bağlı inmeler oluşturur (26, 125). ABD verilerine göre tüm inmelerin yaklaşık üçte biri tıkalı karotis hastalığından kaynaklanır (132).

İlk karotis görüntüleme yönteminin hangisi olması gerektiğine dair seçim halen tartışmalıdır. Karotis USG, yaygın bir tarama aracı olarak tavsiye edilmektedir. ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü, asemptomatik bireylerde karotis USG'nin tarama testi olarak kullanılmasının kullanışlı olmadığı yönünde kanaat gösterip kullanılmasına karşı yönde tavsiyede bulunmuştur (129, 133). Stenoz veya embolik karotis darlığı ile ilişkili olabilecek semptomlara sahip hastaların ilk değerlendirmesinde yararlı bir test olmaya devam etmektedir (128, 131).

Karotis üfürümünün saptanması, karotis doppler USG için sevke yol açabilecek yaygın bir fizik muayene bulgusudur. Karotis üfürümü ile hemodinamik olarak ilişkili bir KAS arasındaki korelasyonun %10 ila %20 arasında olduğu bildirilmektedir. Kalp üfürümü boyna iletildiğinde yanlış pozitif fiziksel bulgular ortaya çıkar. Sert, kalsifiye veya kıvrımlı damarlar, stenoz olmadığında üfürüm oluşturabilir.

2.3.2. Karotis Stenozunda Görüntüleme Yöntemleri

2.3.2.1. Karotis Dupleks Ultrason

Karotis plağı tanımlamak için kullanılan non invazif yöntemler arasında USG, BT, pozitron emisyon tomografisi, MRG yer alır.

CDUS (Carotis Duplex UltraSound-Karotis Dupleks Ultrason), KAS için genellikle önerilen başlangıç tanı testidir. Bununla birlikte; terapötik müdahale, doğrulama, prosedür planlaması, intrakraniyal serebral dolaşım ve aortik ark durumu

hakkında ek bilgi için MRA veya BTA önerilir. Son birkaç on yılda, KAS tanısının odak noktası saf stenoz ölçümünden plak karakterizasyonuna kaymıştır. Bu durum mevcut görüntüleme araçlarında daha fazla ilerlemeye ve optik koherens tomografi, fotoakustik tomografi ve kızılötesi termografi gibi diğer potansiyel görüntüleme araçlarının geliştirilmesine yol açmıştır.

CDUS, yüksek dereceli karotis stenozuna işaret eden kan akım hızındaki fokal artışları saptamak için B-mode ultrason görüntülemeyi ve Doppler ultrasonu kullanır (134-136). Pik sistolik hız, stenozun ciddiyetini ölçmek için en sık kullanılan ölçümdür ancak diyastol sonu hız, spektral konfigürasyon ve karotis indeksi veya pik İCA hızının CCA (Common Carotid Artery-Ortak Karotis Arter) hızına oranı da ek bilgi sağlar (137, 138).

2006'da yayınlanan bir meta-analiz, yüzde 70 ila 99 karotis stenozu tanısı için intraarteriyel serebral anjiyografi ile karşılaştırıldığında CDUS'un 0,89 (%95 GA 0,85-0,92) duyarlılığa ve 0,84 (%95 GA 0,77-0,89) özgüllüğe sahip olduğu sonucuna varmıştır (139). Bir sistematik gözden geçirmede, tam karotid oklüzyonunu teşhis etmek için DSA'ya kıyasla CDUS'un duyarlılığının ve özgüllüğünün %96 ve %100 olduğu sonucuna varılmıştır (140).

CDUS, KAS derecesini tahmini olarak saptamak için kullanılan non invazif, maliyeti düşük ve güvenilir bir yöntemdir. Avantajları arasında taşınabilir olması nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde kullanılabilmesi, kontrast madde veya radyasyon içermediği için rahatlıkla tekrar edilebilmesi, kalp pili ve anevrizma klipsi olan hastalarda yapılabilmesi yer alır. Dezavantajları arasında kalitesinin uzmanın becerisine bağlı olması, intrakranyal değerlendirmeye imkan tanınamaması, aortik arkten köken alan bölgede sol karotis arter proksimalini değerlendirememesi yer alır.

Semptomatik hastalarda ve karotis USG bulguları anormal olanlarda ileri basamak test olan MRA veya BTA yapılır. CCA ve İCA böylece tanısal olarak değerlendirilebilir.

2.3.2.2. Karotis Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Karotis BTA, karotis arter lümeninin anatomik bir tasvirini çıkarır, komşu yumuşak doku ve kemik yapıların görüntülenmesine olanak tanır. Üç boyutlu

rekonstrüksiyon, rezidüel lümen çapının nispeten doğru ölçülmesine izin verir. BTA, özellikle CDUS güvenilir olmadığında veya vasküler alanın genel bir görünümü gerektiğinde yararlı olabilir (141).

Karotis BTA, inme merkezlerinde yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Akut inmelerde alınan beyin BT görüntülemesinde sonra acil serviste sıklıkla BTA planlanır. Karotis (boyun) BTA, genellikle intrakranyal BTA ile kombine edilerek çekim yapılır, böylece anterior serebral dolaşımdaki proksimal tromboz ve embolizasyon da dışlanır. Karotis BTA en sık MRG için kontrendikasyonları olan hastalarda (örneğin, kalp pili, anevrizma klipsi) ve ameliyattan önce karotis stenozu durumunun detaylandırılmasının gerekli olduğu hastalarda yapılır. Karotis BTA'nın karotis plakları ve stenozu değerlendirmede etkili bir araç olduğu gösterilmiştir (142). BTA'da intraluminal çap iş istasyonu kullanılarak ölçülmelidir.

BTA'nın potansiyel sınırlamalarından biri, karotid arterlerdeki plak içi kalsifikasyondur. Karotid bulbus veya proksimal İCA'daki kalsifikasyon o kadar yoğun olabilir ki, BTA kullanılarak karotis lümeninin tanımlanması ve ölçülmesi çok zor hale gelir. BTA kullanılarak karotid arter görüntülendiğinde hareket, zayıf kardiyak fonksiyon ve yoğun karotis kalsifikasyonuna bağlı olası artefaktlar görülebilir. Buna rağmen karotis BTA'nın doğruluk oranı %95'i aşmaktadır. Çok kesitli bir intrakranyal BTA'nın, %98'in üzerinde bir hassasiyet, %99'un üzerinde bir özgüllük ve %98'in üzerinde bir doğrulukla intrakranyal karotis stenozunu belirlemeye yardımcı olduğu bildirilmektedir.

2006'da yayınlanan bir meta-analiz, yüzde 70 ila 99 karotis darlığının tanısı için DSA ile karşılaştırıldığında BTA'nın %77 duyarlılığa (%95 GA 0,68-0,84) ve %95 özgüllüğe (%95 GA 0,91-0,97) sahip olduğu sonucuna varmıştır (139).

X ışın maruziyeti, böbrek yetmezliği olan hastalarda sakıncalı olabilmesi BTA'nın dezavantajlarından biridir.

BTA'yı arteriyografi veya DSA ile karşılaştıran bir sistematik inceleme ve meta-analiz, BTA'nın ciddi karotid arter hastalığının, özellikle karotis oklüzyonunun tespiti için doğru bir yöntem olduğu sonucuna varmıştır; BTA'nın duyarlılığı %97, özgüllüğü %99 bulunmuştur (143).

2.3.2.3. Karotis Manyetik Rezonans Anjiyografi ve Time-of-Flight

TOF (*“Time-of-Flight”*) MRA, hareket eden kanı görüntüleme prensibine dayanır. TOF MRA, BTA'da kullanılan iyotlu kontrast maddeleri tolere edemeyen ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanışlıdır, fakat hareket artefaktlarına duyarlıdır. Kontrastsız TOF MRA'da kritik arteriyel stenoz ve *“near oklüzyon”*lar yanlışlıkla kısa segment oklüzyon alanları olarak görülebilir. Türbülans etkilerinden dolayı TOF, yüksek dereceli stenozun olduğundan fazla tahmin edilmesine neden olma eğilimindedir. Bazı durumlarda, stenoz alanında bir kesinti oluşabilir. Bu durum yüksek dereceli stenoz noktasının ve ileri stenotik uzun segment stenozların türbülanslı kan akım modellerinden kaynaklanır. İntrakranyal MRA, intrakranyal karotis darlığının saptanmasında %92-95 duyarlılığa, %91 özgüllüğe ve %91 doğruluğa sahiptir.

Gadolinyum kullanılarak yapılan kontrastlı MRA, TOF MRA'nın yanlışlıkla kısa segment oklüzyon olarak gösterebileceği yüksek dereceli stenoz alanlarında da gelişmiş görselleştirme sunar. Böbrek yetmezliği, gadolinyum kullanımı için göreceli bir kontrendikasyondur.

Hem TOF, hem kontrastlı MRA yüksek dereceli karotid arter stenozu ve oklüzyonunun yakalanmasında doğru sonuç verir, ancak orta derecede stenozun saptanmasında daha az doğru sonuç verebilmektedir (126).

CDUS ile karşılaştırıldığında, MRA operatöre daha az bağımlıdır. Bununla birlikte MRA, CDUS'den daha pahalı ve zaman alıcı olup daha az bulunur. Ayrıca hasta kritik derecede ağır bir hastaysa, sırtüstü yatamıyorsa veya klostrofobi, kalp pili, ferromanyetik implantları varsa MRA yapılamayabilir (135). Farklı serilerde, MRA çalışmalarının yüzde 17 kadarı eksik çekilmiştir çünkü hasta çalışmayı tolere edememiştir veya yorumlama için yeterli kalitede bir görüntü üretecek kadar hareketsiz yatamamıştır (144).

CDUS ve karotis BTA, lipidden zengin nekrotik çekirdeği plak içi hemorajiden güvenilir şekilde ayırt edemez. Pozitron emisyon tomografisi plaktaki enflamasyonu gösterebilir ancak plak bileşimi için bilgi sağlayamaz. MRG ise plak için hemorajiyi yakalayabilir.

MRG'de plak içi hemoraji, lipidden zengin nekrotik çekirdek ve ince veya yırtılmış fibröz başlığın inmenin güçlü belirteçleri olduğu gösterilmiştir (125, 126, 145).

2.3.2.4. Konvansiyonel Serebral Anjiyografi ve Dijital Substraksiyon Anjiyografi

DSA'nın mantığı, yumuşak doku ve kemik nedeniyle ayrıntılı görüntülenemeyen; kontrast madde içeren vasküler yapıların, çevredeki dokular çıkartılarak, yüksek kontrasttaki görüntüsünün elde edilmesidir. Subtraksiyon yani çıkarma, damar dışı yapıların çıkarılması anlamına gelmektedir. Önce, kontrast madde içermeyen damarları, kemik ve yumuşak dokuları içeren maske görüntü oluşturulur. Daha sonra intraarteriyel veya intravenöz yolla verilen kontrast madde sonrası görüntüler elde edilir. İki görüntü arasındaki fark kontrast madde içeren damarlardan oluşan görüntüdür. Bu durum damarların görüntüsünde gelişmiş netlik sağlar ve daha düşük bir kontrast madde dozunun kullanılmasına izin verir (146).

Anjiyografide amaç, incelenmesi istenilen damara yoğunluğu yüksek bir kontrast madde verilerek grafilerde görünür hale getirmektir. Kontrast madde damar içine direkt ponksiyonla verilebileceği gibi kateter ile istenilen damara ulaşılarak selektif biçimde de verilebilir (147).

Serebral anjiyografi, karotid arterlerin görüntülenmesinde altın standarttır. İntraarteriyel DSA'nın geliştirilmesi; kontrast dozunda azalma, daha küçük kateter kullanımı ve prosedür süresinde kısalma sağlamıştır. Daha düşük çözünürlükte olmasına rağmen, DSA büyük ölçüde konvansiyonel anjiyografinin yerini almıştır (148).

Serebral anjiyografi, daha az invazif yöntemlerin kullanıma girmesiyle daha farklı rollere bürünmüştür. Serebral DSA, öncelikle karotis stent yerleştirme ve endovasküler tromboz ekstraksiyonu gibi intravasküler girişimsel işlemlerin gerçekleştirilmesinde kullanılır. Kontrast dozu, genellikle BTA için gerekli olana yakındır. İşlem, yapan uzmanın beceri ve deneyimine bağlıdır.

Anjiyogramın kalitesi karotid arterin en az iki engelsiz görüntü ile seçici kateterizasyonuna bağlıdır. Aortik ark enjeksiyonları tek başına yetersizdir; düzensiz bir stenoz tek bir projeksiyonda hafife alınabileceğinden veya olduğundan fazla tahmin edilebileceğinden yetersiz çalışmalar yanlış yorumlara yol açabilir.

Avantajları arasında; tandem aterosklerotik hastalık, plak morfolojisi ve kollateral dolaşım hakkında bilgi sağlayarak tüm karotid arter sisteminin değerlendirilmesine olanak sağlaması bulunur (149). Ek olarak bir çalışmadan elde edilen sonuçlarda, ilişkili intrakranyal aterosklerotik hastalık varlığının, özellikle karotis endarterektomiden yarar görme olasılığı yüksek olan bir grubu belirleyebileceği öne sürülmüştür (150).

Dezavantajları arasında; invazif doğası, X ışın maruziyeti, yüksek maliyeti ve morbidite ile mortalite riski bulunur. Serebral anjiyografi kullanan prospektif çalışmaların gözden geçirilmesinde tüm nörolojik komplikasyonların riski yaklaşık %4, ciddi nörolojik komplikasyon veya ölüm riski yaklaşık %1'dir (%0-%6) (148). Genel majör morbidite oranları %0,1-1 olarak bildirilmiştir. İyatrojenik inme, femoral arter yaralanması veya kateter giriş yeri çevresinde kanama komplikasyonları görülebilir.

Serebrovasküler semptomlar, ileri yaş, DM, HT, yüksek serum kreatinini ve periferik vasküler hastalık morbidite riskini artırır. Kateterin boyutu, kontrast miktarı ve işlem süresi de komplikasyon olasılığını etkiler (151). Bir çalışmada anjiyografiyi takiben embolik olayların görünen nörolojik komplikasyon oranından daha sık meydana geldiği bulunmuştur fakat bu bulgunun klinik önemi belirsizdir (43).

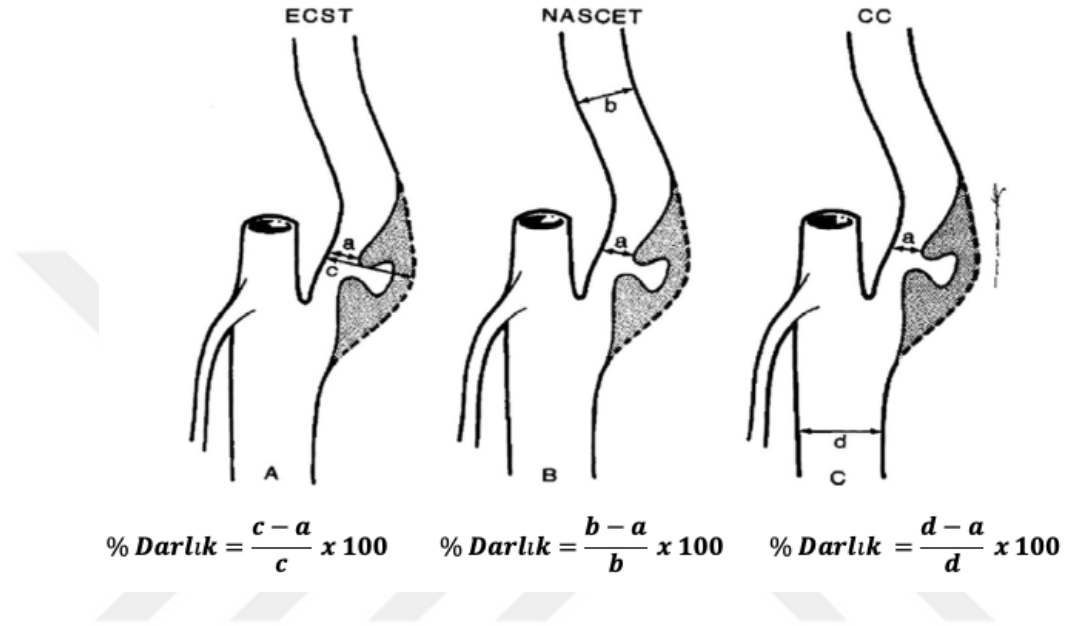
DSA, karotis nörovasküler görüntüleme yöntemlerinin altın standardı olarak kabul edilmesine rağmen, karotid arteri ve bifurkasyonu gösteren sınırlı sayıda, tipik olarak iki veya üç projeksiyon dezavantajına sahiptir. Bu sınırlama, konsantrik yerine asimetrik stenotik lümenlere sahip arterlerdeki karotid stenoz derecesinin hafife alınmasına yol açabilir (152, 153). Rotasyonel anjiyografi 16 ila 32 projeksiyon sağlar ve bu sorun çok daha az görülür, ancak pratikte nadiren kullanılır.

Anjiyogramlar plak lezyonunun doğası hakkında fazla bilgi sağlamaz ve karotis stenozunu değerlendirmenin en maliyetli yoludur. Vakalar dikkatli seçilirse, karotis cerrahisine bağlı morbidite ile birlikte değerlendirildiğinde tanısal anjiyografinin genel riski, tedavi edilmeyen hastanın inme riskinden daha azdır.

2.3.3. DSA'da Stenoz Ölçüm Yöntemleri

Şu anda dünya çapında KAS ölçümünde hakim olan üç yöntem NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial-Kuzey Amerika Semptomatik Karotis Endarterektomi Denemesi), ECST (The European Carotid Surgery Trial-Avrupa

Karotis Cerrahi Denemesi) ve CC (The Common Carotid-Kommon Karotis Çalışması) olarak geçmektedir (Şekil 2.3). Her üç yöntem de orijinal olarak konvansiyonel kontrastlı anjiyografi ile kullanılmak üzere tasarlanmış olsa da, bu yöntemler MRA ve BTA ile de kullanılabilir.



Şekil 2.3. DSA'da Stenoz Ölçüm Yöntemleri – Bates ve ark.'dan (154) alıntıdır.

NASCET yöntemi, damarın en stenotik kısmında kalan lümen çapını ölçer ve bunu stenozun distalindeki normal iç karotid arterdeki lümen çapı ile karşılaştırır (155).

ECST yöntemi, damarın en stenotik kısmındaki lümen çapını ölçer ve bunu maksimum stenoz bölgesindeki tahmin edilen olası orijinal çapla karşılaştırır (156).

CC yöntemi, damarın en stenotik kısmındaki rezidüel lümen çapını ölçer ve bunu proksimal karotid arter proksimalindeki lümen çapı ile karşılaştırır (Şekil 2.3) (157, 158).

Maksimum darlık genellikle arterin distal segmentinden daha geniş bir kısmı olan karotisin bulbusundadır. Aynı derecedeki stenoz, ECST veya CC yöntemleriyle ölçüldüğünde, NASCET yöntemiyle ölçüldüğünde olduğundan daha yüksek bir stenoz

yüzdesi olarak ölçülür (Şekil 2.4). ECST metodolojisi ayrıca, gözlemciler arası değişkenlik riskini artıran gerçek lümen varsayımını da gerektirir.

NASCET Darlık %	ECST Darlık %
30	65
40	70
50	75
60	80
70	85
80	91
90	97

Şekil 2.4. NASCET ve ECST Yöntemine Göre Hesaplanan Karotis Darlık Yüzdelерinin Karşılaştırılması

Bu farklılıklara rağmen, her üç yöntemin sonuçları birbiriyle neredeyse doğrusal bir ilişkiye sahiptir ve benzer prognostik değere sahip veriler sağlar.

2.3.4. Karotis Stenozunun Tedavisi

2.3.4.1. Nöroendovasküler Tedavi Yöntemleri, Karotis Anjiyoplasti ve Karotis Stentleme

Nöroendovasküler tedaviler, beyin ve medulla spinalisin arter ve venlerini etkileyen hastalıkları için damar içinden gerçekleştirilen kateter bazlı, minimal invazif girişimlerden oluşur. Son on yılda bu alanda önemli ilerlemeler kaydedilmiş, daha önce erişilemez durumda olan lezyonların tedavisi mümkün hale gelmiştir. Teknolojik gelişmelerin yanı sıra girişimsel işlemi yapan kişinin tecrübesi de bu yöntemlerin güvenlik ve etkinliğinde iyileşmeler sağlamıştır.

Serebral anjiyografi, Egaz Moniz adlı Portekizli nörolog tarafından geliştirilmiştir. Güncel nöroteknolojik gelişmelerin çoğu son 30 yılda meydana gelmiş, DSA ve flat panel floroskopik sistemler gelişmiş görüntüleme yöntemleri sağlayarak vasküler anatomisinin oldukça detaylı olarak görüntülenmesini mümkün kılmıştır.

Nöroanjiyografi ünitesinde BT çekilmesini ve parankimal görüntülemeyi sağlayan gelişmelere ek olarak anevrizma için ayrılabilir platin bobinin üretilmesiyle anevrizmanın endovasküler tedavisinde de stent, balon, akım yönlendirici gibi yenilikler güvenli, hızlı, etkin tedavi seçenekleri sağlamıştır. Esas baş döndürücü gelişme, proksimal majör damar oklüzyonuna bağlı akut iskemik SVH’de endovasküler tedavi ve etkin reperfüzyon sağlayabilen teknolojinin kullanıma girmesiyle olmuştur. Klinik olarak son iyi görülmenin üzerinden 24 saate kadar zaman geçmiş olan hastaların dahil edildiği çok sayıda çalışma yapılmıştır. Karotis anjiyoplasti ve karotis stentleme ile orta-şiddetli karotis darlık için revaskülarizasyon stratejileri ve intrakranyal anjiyoplasti ile stentlemenin geliştirilmesi; aterosklerotik SVH için tedavi olanaklarını genişletmiştir.

CAS (Carotid Artery Stenting-Karotis Arter Stentleme), anatomik veya klinik açıdan CEA (Carotis Endarterectomy-Karotis Endarterektomi) operasyonu için uygun olmayan, riskli bulunan veya ameliyatı tercih etmek istemeyen hastalar için daha az invazif ve alternatif bir yöntem ihtiyacıyla geliştirilmiştir. İşlemden önce tromboemboli riskini azaltmak için ikili antiplatelet tedavisi başlatılır. Genellikle işlem sırasında nörolojik muayeneye izin verecek şekilde hasta tam uyanık veya kısa süreli sedasyon etkisi altındadır. Distal embolizasyonu azaltmak için genellikle embolik koruma sistemi kullanılır. Filtre, embolinin intrakranyal dolaşıma ulaşmasını önlemek için stenotik segmentin ötesinde distal servikal İCA’ya yerleştirilir.

Bu tür cihazlar, filtre sepetindeki gözenekler aracılığıyla devamlı serebral perfüzyona izin verir. Anjiyoplasti ve stentlemenin ardından cihaz geri çekilir ve embolik materyal alınır. Alternatif olarak, İCA içinde anterograd akımı önlemek için balon oklüzyon cihazları gibi proksimal akım kontrol sistemleri kullanılabilir. Yer değiştiren herhangi bir materyal, balonun söndürülmesinden önce aspire edilebilir. Ancak geçici karotis oklüzyonu tüm hastalarda iyi tolere edilemeyebilir ve bu stratejinin uygulanabilirliğini sınırlar.

Embolik koruma sağlandıktan sonra, sıkı darlıkların balonla ön dilatasyonu, kendiliğinden genişleyen bir stentin hedef lezyonu güvenli bir şekilde geçmesine yardımcı olabilir. Tromboembolizm insidansını azaltmak için balon şişirme yavaş yapılır. Anestezist ile iletişim, balonun karotid bulbus seviyesinde şişirilmesiyle ortaya çıkabilen bradikardiye dikkat edilmesi ve daha sonra reperfüzyon hemorajisini önlemek için karotis revaskülarizasyonundan sonra kan basıncının düşürülmesi açısından kritik öneme

sahiptir. Stent çapı, CCA çapına göre kalibre edilir ve boyu, lezyonun tamamını hem proksimal hem de distal olarak birkaç milimetrelik bir marjla geçmek üzere ölçülür. CCA'nın daha büyük çapına ve ICA'nın daha küçük lümenine uyum göstermesi için üretilmiş konik stentler mevcuttur. Rezidüel stenoz ve distal perfüzyona bağlı olarak stent sonrası balonla dilatasyon yapılabilir.

2.3.4.2. Cerrahi Tedavi Yöntemleri ve Karotis Endarterektomi

İCA'daki aterosklerotik lezyonlar, karotis bulbusun ECA orijininin karşısındaki duvarı boyunca meydana gelir. Ana bifurkasyon noktasının distalinde bulbusun genişlemesi, duvarda düşük kayma gerilimi, akım ayrışması ve tek yönlü akımın kaybı olan bir alan yaratır. Bu durum aterojenik partiküllerin ve damar duvarının bu bölgede daha fazla etkileşime girmesine izin verir ve karotis bifurkasyonunda lokalize plağa neden olur. Bu lokalize ateromun erişilebilirliği, plağın etkin bir şekilde çıkartılmasına ve inme riskinde çarpıcı bir azalmaya olanak tanır. Tedavi olmaksızın, TİA'lı hastaların %26'sında ve KAS'li hastaların %70'inden fazlasında iki yıl içinde devam eden embolizasyon nedeniyle kalıcı nörolojik bozukluk gelişecektir. SVH riski plağın çıkarılmasıyla %9'a düşürülebilir ve genellikle *amaurosis fugax* ile başvuran bir hastada risk daha düşüktür (159, 160).

Karotis endarterektomi, inmeyi önlemek amacıyla yapılabilecek bir cerrahi operasyondur. Birkaç prospektif randomize çalışmada, semptomatik ve asemptomatik hastalarda CEA'nın güvenlik ve etkinliği medikal tedavi ile karşılaştırılmıştır. Bu prospektif çalışmalardan elde edilen veriler, CEA'nın semptomatik veya asemptomatik karotid arter hastalığı ile başvuran hastalarda tek başına medikal tedaviye göre ipsilateral inmelere karşı daha iyi koruma sağladığını doğrulamıştır.

Asemptomatik ICA stenozunda CEA'nın değeri daha az belirgindir. ACAS (The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study-Asemptomatik Karotis Ateroskleroz Çalışması), USG'de %60 üzeri stenozu olan 80 yaşın altındaki 1662 hastayı CEA veya medikal tedavi yönünde randomize ederek incelemiştir. 5 yılda, ipsilateral SVH veya ölüm riskinin CEA ile birlikte %11'den %5,1'e düştüğü bulunmuştur. Kadınlarda prosedürün etkinliği kanıtlanmamıştır (161).

ACST (The Asymptomatic Carotid Surgery Trial-Asemtomatik Karotis Cerrahi Çalışması) 3120 hastayı randomize ederek incelemiş ve yine çalışmaya alınma kriteri olarak USG’de %60 üzeri stenoz olmasını seçmiş, 5 yıl sonra ipsilateral SVH veya ölüm oranının CEA ile birlikte %11,8’den %6,4’e düştüğünü göstermiştir (161). Bu nedenle asemptomatik hastalarda %60 üzeri bir darlık; hasta erkek, 80 yaşın altında ve 5 yıl yaşama şansı yüksekse tedavi edilebilir. Faydalar esas olarak %75’ten fazla darlığı olanlarda görüldüğünden, NASCET kriterlerine göre %50’lik bir anjiyografik darlıkla eşleşen grupta kullanımı daha sağlam bir sınırdır (Şekil 2.3).

KAS’li bir hastada, hastalığın doğal seyrini ilgili medikal tedaviden daha fazla iyileştireceği düşünülen hastalarda CEA gündeme gelmelidir (162).

Cerrahi morbidite ve mortalitesi (inme ve ölüm) %6’dan az olan semptomatik düşük riskli hastalarda, CEA için kanıtlanmış endikasyon SVH, TİA veya *amaurosis fugax* ile birlikte %50’yi aşan semptomatik KAS bulunmasıdır (163).

Kabul edilebilir ancak kanıtlanmamış endikasyonlar ise ipsilateral TİA ve %70’i aşan karotid arter stenozunun koroner arter bypass greftleme ile birlikte yapılacak olması, %70’i aşan KAS ve ilerleyici inme bulunması, cerrahi mortalite ve morbiditesi %3’ten az olan cerrahlar tarafından tedavi edilen asemptomatik düşük riskli hastalarda %60’ı aşan karotis darlık bulunmasıdır (164).

İnmeli veya TİA’lı hastalarda inmenin önlenmesine yönelik 2014 Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan İnme Derneği kılavuzları, CEA ile ilgili yeni ve güncellenmiş öneriler sunmuştur (9). Endovasküler girişimle ilişkili komplikasyon açısından ortalama veya düşük risk taşıyan semptomatik hastalarda non invazif görüntüleme ile İCA lümeninin çapında %70’den fazla darlık olması, veya kateter bazlı görüntülemede %50’den fazla darlık olması, veya başkaca doğrulanmış non invazif görüntüleme ile birlikte %50 darlık olması ve beklenen periprocedürel inme veya ölüm oranının %6’dan az olması durumunda karotis anjiyoplasti ve stentlemenin CEA’ya alternatif olarak endike olduğu not edilmiştir (sınıf IIa; kanıt düzeyi B).

CAS ve CEA arasında seçim yaparken hasta yaşını dikkate almanın mantıklı bir öneri olduğu, 70 yaşından büyük hastalar için özellikle arteriyel anatomi endovasküler müdahale yapılmasını desteklemediğinde CEA’nın daha iyi sonuçlar ile

ilişkilendirilebileceği; daha genç hastalar için ise CAS'nin, periprosedürel komplikasyon riski ve ipsilateral inme için uzun vadeli risk açısından CEA'ya eşdeğer olduğu bildirilmiştir (sınıf IIa; kanıt düzeyi B) (9).”

Söz konusu endike durumlarda CAS ve CEA'nın, semptomatik hastalar için kanıtlanmış periprosedürel inme ve mortalite oranları %6'dan düşük olan operatörler tarafından yapılması önerilmiştir (sınıf I; kanıt düzeyi B) (9).

Hastanın genel durumu, perioperatif riski önemli ölçüde artıracak veya yaşam beklentisini kısıltacak ciddi bir hastalık içeriyorsa CEA kontrendike kabul edilmektedir. Akut olarak majör inme ile başvuran hastalarda veya minimal iyileşme sağlanmış, önemli ölçüde bilinç düzeyi değişikliği ile birlikte majör sekelli inme geçiren hastalarda da kontrendike olduğu kabul görmüştür (9).

Karotis stentlemenin boyna radyasyon öyküsü, modifiye radikal boyun diseksiyonu veya reoperatif karotis endarterektomi öyküsü olan hastalarda düşünülebileceği belirtilmiştir (9).

Kombine karotis endarterektomi ve koroner arter bypass greftlemenin, yalnızca eşzamanlı semptomatik karotis stenozu ve semptomatik koroner arter hastalığı olan hastalarda düşünülmesi önerilmiştir (9).

Distal İCA oklüzyonu dışında mutlak CEA kontrendikasyonu bulunmamaktadır (9).

Karotis stenozu için uygun tedavi, TİA veya küçük enfarktlar gibi devam eden semptomların varlığına, stenoz ciddiyetinin derecesine ve kompleks karotis plaklara bağlıdır. Kritik stenoz ve kanama şüphesi olan kompleks plak varlığında acil tedavi uygulanır. Geleneksel cerrahi tedavi CEA olmuştur, ancak CAS ile endovasküler onarım da uygulanmıştır. Bilateral darlık vakalarında karotis stentleme genellikle önce en semptomatik darlık için yapılır. Eşzamanlı bilateral karotis stentlemenin kabul edilebilir risklerle birlikte uygulanabilir olduğu bildirilmiştir (165). Yüksek riskli hastalarda karotis arter stentleme için genel komplikasyon oranı yaklaşık %8 olarak bildirilmiştir (166).

Lokuge ve arkadaşları, 51 çalışmadaki yaklaşık 300.000 hastanın CEA ve CAS ile ilişkili prosedürel risklerinin bir meta-analizini yayınlamıştır. Analiz sonuçları,

CEA'yı takiben prosedürel inme ve ölüm risklerinin yıllar içinde önemli ölçüde azaldığını gösterirken, CAS'ı takiben inme ve ölüm oranlarında değişiklik olduğuna dair bir kanıt görülmemiştir. Yazarlar, prosedürel risklerdeki azalmanın bir kısmının medikal tedavideki gelişmelere, özellikle preoperatif statin tedavisinin kullanımına, daha iyi hasta seçimine ve prosedürel inme mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Ek olarak, CEA'nın yoğun çalışan büyük merkezlerde yaygınlaşması prosedürel risklerin azalmasına katkıda bulunmuş olabilir. Son olarak, CEA için yüksek riskli kabul edilen hastalar, kohort çalışmalarında artan bir şekilde CAS için yönlendirilmektedir (167). CEA ve CAS, semptomatik hastalarda etkili uzun vadeli inme önleme stratejileridir, ancak asemptomatik hastalarda vasküler olayların uzun vadeli önlenmesi için en uygun teknikle ilgili belirsizlik devam etmektedir.

Endarterektomi veya stentlemeye en sık uygun olan damar segmenti, karotis sinüstür (İCA'nın CCA'dan çıkışının hemen üzerindeki bulböz genişleme), burası aterosklerotik daralmanın sık meydana geldiği bir bölgedir. Cerrahi veya endovasküler müdahale için uygun olan diğer yerler arasında CCA, innominat ve proksimal subklavyan arterler yer alır. Karotis arter hastalığı çoğunlukla felçlere ve tekil veya tekrarlayıcı olabilen TİA'lara neden olur, ayrıca şiddetli stenozun distalinde düşük kan akımına bağlı olarak hemisferik hipoperfüzyon sendromuna da yol açabilir.

Cerrahi ve stentleme, şimdilik esas olarak önemli derecede ekstrakraniyal stenozu olan ancak tam oklüzyonu olmayan semptomatik karotis arter stenozlu hasta grubuna ve özel durumlarda stenotik olmayan ülsere plaklı hastalarda uygulanabilir. Önceden yapılmış kohort çalışmalarında KAS tüm TİA'ların %20'sinden azını oluşturmaktaydı, ancak girişimsel tedavi açısından bakıldığında semptomatik terimi hem TİA'ları hem de darlıkla ipsilateral büyük veya küçük iskemik hadiseleri kapsamaktadır ve bunlardan bazıları klinik vermeyip yalnızca serebral görüntüleme ile yakalanmış olabilir (168).

Uygun şekilde seçilmiş vakalarda iyi uygulanmış stentleme veya cerrahinin TİA'ları durdurduğuna ve gelecekteki olası inme riskini azalttığına dair çok sayıda kanıt mevcuttur. Bu görüş, başlıca atıf yapılan iki büyük randomize çalışma olan NASCET ve ECST ile kuvvetli şekilde onaylanmıştır. Çalışmaların ikisinde de, %70-80'den fazla darlığa yol açan semptomatik lezyonlarda, CEA'nın ipsilateral hemisferik iskemik SVH riskini azalttığı ve bu faydanın darlık derecesiyle birlikte arttığı sonucuna varılmıştır. Sonuçlar cerrahi komplikasyon riski %3'ün altındayken geçerlidir. İki çalışmanın darlık

derecesini tahmin etmedeki ölçüm yöntemleri farklılık göstermekle birlikte, düzeltmeler yapıldığında karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmiştir (169).

NASCET çalışmasının Gasecki ve arkadaşları tarafından yapılan analizinde semptomatik KAS'ye eşlik eden kontralateral KAS varlığında semptomatik stenoz tarafında iskemik SVH riskinin arttığı, fakat semptomatik stenoz tarafında CEA operasyonu geçirmiş olan hastalarda yine de medikal tedavi ile takip edilenlere oranla daha az inme riski olduğu bulunmuştur (170). Bilateral karotis hastalığı olanların 2 yıllık inme riski %69 iken, opere edilenlerin oranının %22'ye düştüğü bulunmuştur. Endarterektominin zamanlaması konusunda görüşler farklılık göstermektedir, Rothwell ve arkadaşları tarafından bildirilen bir meta-analiz, cerrahinin TİA veya minör felçten sonraki 2 hafta içinde yapılması durumunda maksimum faydanın elde edildiğini ileri sürmüştür (171).

CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study-Karotid ve Vertebral Arter Transluminal Anjiyoplasti Çalışması) araştırmacıları tarafından yapılan bir çalışmada, anjiyoplasti ve stent uygulanan hastalarda minör (inme dışı) komplikasyonların görülme oranı cerrahiye göre daha düşük bulunmuştur. Rekürren inme oranları her iki grup için benzer olup %10 olarak saptanmıştır. 2006'da Mas ve arkadaşları tarafından ve SPACE grubu tarafından yapılmış olan çalışmalarda anjiyoplasti ve endarterektomi arasında bir kıyaslama yapılmıştır (172, 173). Bunlardan ilki şiddetli semptomatik stenoz için cerrahi yaklaşımı desteklerken, ikincisi her iki prosedürle de yaklaşık toplam %6 inme ve ölüm oranı sonucunu vermiştir. Hastaların yaklaşık yarısı asemptomatik karotis stenozlu olan CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial-Karotis Revaskülarizasyon Endarterektominin Stent ile Kıyaslanması Çalışması) (Brott ve ark. 2010) ve SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy-Endarterektomi Riski Yüksek Olan Hastalarda Korumalı Stent Ve Anjiyoplasti) (Yadav ve ark.) çalışmaları CEA ve CAS ile rekürren iskemik SVH oranlarının benzer olduğunu bulmuştur (174, 175).

CREST çalışması hastalarının daha uzun süreli takibi, iki grup arasındaki inme oranlarının 10 yıla kadar benzer kaldığını göstermiş olup her iki gruptaki hastaların yaklaşık %7'sinde karotis hastalığı tarafında ipsilateral inme tespit edilmiştir.

Son tahlilde, ameliyatın veya medikal tedavinin göreceli faydaları esas olarak hasta veya operatörden kaynaklanabilen cerrahi riske bağlıdır. Cerrahi komplikasyon oranı %3'ün altında ise karotis darlığı %70'in üzerinde olan semptomatik hastalarda cerrahi önerilebilir. Bu faydanın ileri yaştaki hastaları da kapsadığı ve istatistiksel olarak 75 yaşından büyük hastalarda daha belirgin olduğu NASCET verilerinin AlamowitC ve diğerleri tarafından yapılan post hoc analizinde gösterilmiştir (176).

Powers ve arkadaşları tarafından 2011'de yayınlanan çalışmada; servikal İCA'nın tamamen oklüde olduğu hastalarda yapılan ekstrakranyal-intrakranyal arteriyel bypass denemesi, cerrahinin medikal tedaviye göre bir üstünlüğünü gösterememiştir (177).

CEA veya CAS uygulanmadan önce karotis darlığının varlığı ve boyutu belirlenmelidir. MRA ve BTA, daha önceleri kullanılan kateter bazlı görüntülemelerin yerini almıştır. İleri derecede stenoz, normal paternin tersi şekilde MCA'nın dalları opaklaşmadan önce ECA'nın distal dallarının dolmasına neden olur. Giderek artan oranlarda karotis stenozu tanısı non invazif yöntemlerle konulabilmektedir. Ultrason ile değerlendirmede ciddi stenoz ile tam oklüzyon ayrımında bazı zorluklar yaşanabilmektedir. Hastaların mevcut kliniğine göre non-invazif yöntemlerden invazif yöntemlere doğru basamaklı yaklaşım tercih edilerek, gerektiğinde ara basamaklar atlanarak optimal zamanlama ile KAS yakalanıp müdahale edilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Görüntüleme Prosedürü

Hastalara CDUS, BTA, MRA sonuçlarına, klinik semptom ve bulgularına göre karotis-vertebral arter stenozu ve iskemik inme ön tanılarıyla DSA endikasyonu konulmuştur. Hastaların muayenesi yapılarak, özgeçmişi ve özellikle kontrast maddeye karşı alerji öyküsü sorgulanmıştır. İşlem öncesi böbrek fonksiyon testleri ve hemostaz testleri değerlendirilmiştir. Anjiyografi öncesi hastalar yapılacak işlem hakkında bilgilendirilmiş, tüm basamaklar anlatılmıştır. İşlem öncesi tüm hastalardan veya sorumlu aile üyesinden yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Tüm invazif işlemlerde olduğu gibi anjiyografi süresince hasta vital bulgular açısından monitörize edilmiştir. Hastalara uygun kasık temizliği yapıldıktan sonra femoral yolla “*introducer*” yerleştirilip uygun katater yardımıyla ana karotid ve vertebral arterlere selektif olarak girilerek arteriyografi yapılmıştır. Tetkike ana femoral artere 5F-7F (French) “*introducer*” yerleştirilerek başlandıktan sonra, arkus aortografi, selektif karotid, vertebral arter ve serebral anjiyografi çekimleri yapılmıştır. Uygun kateter seçimi sonrasında her iki karotis ve vertebral artere ulaşarak ekstrakraniyal ve intrakraniyal segmentleri kontrast enjeksiyonu ile uygun açılarda görüntülenmiş, yapılan çekimler ön tanımlar doğrultusunda değişik projeksiyonlardan alınarak görüntülerle detaylandırılmıştır. DSA incelemeleri girişimsel radyoloji ünitesinde bulunan C-kollu DSA cihazında (Allura XPer FD20 Monoplane) yapılmıştır. Hastalara tanısal anjiyografi yapıldıktan sonra ateroskleroz ve darlık bulunan taraftaki İCA, CCA ve vertebral arter selektif kateterize edilmiştir. FOV (Field of View-Görüş Alanı) 20 cm’ye ayarlanıp 3D görüntüler otomatik pompa ile yaklaşık 12,5 ml kontrast madde verildikten sonra C kolun +120° ile -120° arası toplam 240° dönmesi ile elde edilmiştir. Çekim süresi 5,1 sn olup toplam görüntü sayısı 116’dır [22,74 fps (frame per seconds-saniyedeki görüntü sayısı)]. Daha sonra bu görüntüler cihazın yazılım programına (Philips, Netherlands) aktararak 3 boyutlu rekonstrüksiyonlar yapılmıştır. Vertebral arterin çok tortüoze, hipoplastik veya teknik olarak geçilmesi güç olduğu durumlarda sadece diğer vertebral artere girilerek görüntüleme yapılmıştır. Vasküler anatomiye ayrıntılı olarak ortaya koyabilmek için 6 ml non-iyonik iyot içeren kontrast madde 4-7 ml/saniye hızla pompa yoluyla enjekte edilerek selektif görüntüler alınmıştır. Standart ön-arka, lateral, transorbital, 30 derece oblik

görüntülerin yanı sıra gerektiğinde karotis darlık anatomisini ortaya koymak için ekstra pozisyonlarda da görüntüler alınmıştır.

3.2. Radyolojik Değerlendirme

Hastaların DSA ve 3D görüntüleri retrospektif olarak bağımsız iki radyolog tarafından değerlendirildi. Olguların aterosklerotik karotid ve vertebral arter darlıklarının dereceleri NASCET yöntemine göre hesaplandı. Karotid ve vertebral arterlerdeki en dar segmentin aksiyel uzunluğu ile darlık distalinde normal kalibredeki karotid ve vertebral arterin aksiyel uzunluğu oranlanarak darlık hesaplandı. Poststenotik dilate segment hesaplamalarda dikkate alınmayarak, dilatasyonun normale döndüğü lokalizasyondan ölçümler yapıldı. Tüm hastaların DSA görüntüleri, aksiyel kaynak görüntüleri ve MIP imajları incelendikten sonra, darlık derecesi, NASCET kriterleri göz önüne alınarak ve damar çapı submilimetrik olarak ölçülerek her biri için ayrı ayrı hesaplandı. Darlıkların sınıflandırılmasında 3 derece kullanıldı: Hafif derecede darlık ($\leq 50\%$), Orta derecede darlık ($50-69\%$), İleri derecede darlık ve oklüzyon ($70-100\%$). Her olguda darlığın en belirgin olduğu projeksiyon kullanıldı. Ovoid biçimli darlıklarda arterin kısa çapı esas alındı. NASCET çalışması temel alınarak, darlığın en fazla olduğu yerden ölçülen rezidüel lümen genişliği aynı tarafta bulbus distalindeki servikal İCA'nın normal çapına bölündü. Bu değer 1'den çıkarılıp 100 ile çarpıldı ve darlığın yüzdesi elde edildi.

Çalışma için İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.10.2022 tarihinde 2022/3901 karar sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Retrospektif özellikteki çalışmanın tüm aşamaları İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir.

Görüntülerin ve verilerin kullanımı yalnızca sorumlu araştırmacılar ile sınırlandırılmıştır.

3.3. Hasta Seçimi ve Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmamıza dahil edilmek üzere 2014-2022 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na acil servis veya poliklinik üzerinden başvurmuş ve iskemik inme tanısı ile DSA işlemi yapılmış olan 1238 hastanın bilgileri hastanenin otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak Ekim 2022-Şubat 2023 tarihleri arasında tarandı. Çalışma öncesi yapılan power analizinde, N1/N2 oranı 1,23; *effect size*

0,5945946 alındığında α error:0,05, $1-\beta$ 0,95 alınmıştır. Yüksek ve düşük aterojenik risk saptanan iki grubun, TyG indeksi verilerine göre; N1/N2: 84/68 hastanın çalışmaya alınması minimum kriter olarak gerekmektedir. Çalışmamızda ilk grup hasta 202, ikinci grup hasta sayısı 158 alınarak bu kriter sağlanmıştır.

Değerlendirme sonucunda, kriterlere uyan 18-90 yaşları arasındaki 360 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar başlıca iki gruba ayrıldı. İlk gruba iskemik inme etyolojisinin kesin olarak semptomatik karotis stenozuna bağlandığı hastalar dahil edildi. İkinci gruba iskemik inme etyolojisinde karotis stenozu dışı diğer tüm nedenler olanlar hastalar alındı. İnme etyolojisinde hem karotis stenozu, hem başkaca etyolojik nedenler bir arada tespit edilen hastalar her iki gruptan dışlandı. Karotis darlık düzeyi merkezimizdeki girişimsel radyoloji uzmanı tarafından yapılan DSA ile tespit edildi. 1. gruba %50 ve üzeri “*semptomatik karotis darlığı*”na bağlı iskemik inme geçirenler (karotis darlığı ile iskemik inmenin geçirildiği hemisfer ipsilateral olanlar) alındı. Verileri eksik olan veya güvenilir olmayan hastalar; TİA, anevrizma gibi inme dışı nedenlerle DSA yapılan hastalar ve DSA işlemini başka bir merkezde yaptırmış olan hastalar dışlandı.

3.4. Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların yaş, cinsiyet, akut inmeli olması (<1 hafta), karotis endarterektomi veya stent öyküsü, DSA’da tespit edilen darlık yüzdesi (<%50, %50-69, ≥%70), başvuru sırasında bilinen ek hastalıkların varlığı (HT, DM, hiperlipidemi, AF, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hipotiroidi, hipertiroidi, demans) aktif sigara içmesi veya özgeçmişte sigara öyküsü olması, alkol kullanımı veya alkol öyküsü olması, inmeden önce statin veya fibrat kullanma durumu, ailede aterosklerotik hastalık öyküsü bilgileri elde edildi. Hastaların 8-12 saatlik açlık sonrası venöz kanlarında bakılan parametreleri biyokimyasal otoanalizör cihazlarla analiz edildi. APG, TC, LDL, HDL, TG, LDL/HDL oranı, TC/HDL oranı, TyG indeksi, hemoglobin, platelet, HbA1c (Hemoglobin A1c), vitamin B12, vitamin D düzeyi, TSH (Tiroit Stimulan Hormon), T4, T3, BUN (Blood Urea Nitrogen-Kan Üre Azotu), kreatinin, GFR (Glomerular Filtration Rate-Glomerüler Filtrasyon Hızı) değerleri not edildi.

TyG indeksi, $\ln [\text{trigliserit}(\text{mg/dL}) \times \text{açlık kan şekeri}(\text{mg/dL})/2]$ şeklinde doğal logaritmik işlemle hesaplandı (11).

GFR değeri mg/dL kreatinin düzeyleri kullanılarak MDRD (Modification of Diet in Renal Disease-Renal Hastalıklarda Diyet Modifikasyonu) formülü ile hesaplandı (178).

Çalışmamız tek merkezli, kesitsel, olgu-kontrol çalışma paternine uygun olarak dizayn edildi.

İskemik inme sınıflandırmasında kabul görmüş olan erken hiperakut (0-6 saat), geç hiperakut (6-24 saat), akut (24 saat-1 hafta), subakut (1-3 hafta), kronik (>3 hafta) sınıflaması kullanıldı (179). Akut ve hiperakut inmeli hastalar akut inme katerogisinde değerlendirildi, subakut ve kronik inmeli hastalar akut inme bulunmayanlar olarak değerlendirildi.

TOAST sınıflamasına göre inmede başlıca etyolojik tipler; (1) Büyük Arter Aterosklerozu, (2) Kardiyoembolizm, (3) Küçük Damar Oklüzyonu, (4) Belirlenen başka nedenlere bağlı inme, (5) Belirlenemeyen nedenlere bağlı inme olarak sınıflandırılmış olup hastaların inme etyolojilerinin tespitinde bu sınıflama kullanıldı (180).

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analiz edilmesinde ve istatistik hesaplamalarında IBM SPSS® versiyon 26 kullanıldı. Değişkenler arasında karşılaştırma yapmadan önce normallik analizi yapılmıştır. Normallik testleri için Kolmogorov-Smirnov testi, dağılımın görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik verilerini göstermek için Skewness - Kurtosis grafiği kullanıldı. Skewness-Kurtosis değerlerinin -2 ile +2 arasında göre değerlendirme yapıldı (181). Katılımcı verileri (yaş, cinsiyet, katılımcı sayıları, laboratuvar sonuçları vb.) sıklık, yüzde gibi parametreler case summaries, frekans yöntemi ile tespit edildi. Normal dağılımı olan gruplarda Independent Samples t-testi, normal dağılımı olmayanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile değerlendirildi (min. expected count: $25 \geq$ Pearson Chi-Square, 5-25 arasında ise Continuity Correction, ≤ 5 olanlarda Fischer's Exact Test). Korelasyon analizleri için Pearson ve Spearman testleri kullanıldı. Tüm istatistiksel yorumlarda $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaları Tanıtıcı Bulgular

Tablo 4.1’de görüldüğü üzere, hastaların 231’i (%64,2) erkek, 129’u (%35,8) kadındı. Erkek ve kadın cinsiyet grupları arasında anlamlı derecede istatistiki fark yoktu ($p=1,57$). 1. gruptaki hasta sayısı 202 (%56,1), 2. gruptaki hasta sayısı 158 (%43,9) idi.

Tablo 4.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	1. Grup	2. Grup	Toplam	Test value	p değeri
Erkek	136 (%67,3)	95 (%60,1)	231 (%64,2)	1,999 ^a	1,57
Kadın	66 (%32,7)	63 (%39,9)	129 (%35,8)		
Toplam	202 (%56,1)	158 (%43,9)			

a. The minimum expected count is 56.62.
Pearson Chi-Square
Grup 1: Semptomatik (İpsilateral $\geq$ %50) Karotis Arter Stenozuna Bağlı İskemik İnme Geçirenler
Grup 2: Diğer Nedenlere Bağlı İskemik İnme Geçirenler

Her iki grubun yaş ortalamaları 1. grupta $68,45 \pm 10,04$; 2. grupta $66,32 \pm 13,3$ olup yaş ortalamaları açısından birbirine benzer gruplar oldukları görüldü ($p=0,097$) (Tablo 4.6).

Akut inmeli hasta sayısı 236 (%65,6), akut olmayan inmeli hasta sayısı 124 (%34,4) idi. 2. gruptaki akut inmeli hasta oranı 1. gruba göre anlamlı derecede fazla saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Akut İnme ile Başvuran Hastaların Oranı

Akut İnme	1. Grup	2. Grup	Toplam	Test value	p değeri
Evet	104 (%51,5)	132 (%83,5)	236 (%65,6)	40,354 ^a	<0,001
Hayır	98 (%48,5)	26 (%16,5)	124 (%34,4)		

a. The minimum expected count is 54.42.
Pearson Chi-Square

Tablo 4.3. Hastaların Özgeçmiş, Soygeçmiş, Alışkanlık Profili

	1. Grup (n=202)	2. Grup (n=158)	Test value	p değeri
Hipertansiyon	114 (%56,4)	93 (%58,9)	0,213 ^a	0,644
Diyabetes Mellitus	68 (%33,7)	47 (%29,7)	0,626 ^a	0,429
Hiperlipidemi	35 (%17,3)	14 (%8,9)	4,708 ^b	0,030
Atrial Fibrilasyon	0 (%0)	32 (%20,3)	42,437 ^b	<0,001
Koroner Arter Hastalığı	72 (%35,6)	41 (%25,9)	3,869 ^a	0,049
Konjestif Kalp Yetmezliği	3 (%1,5)	13 (%8,2)	7,969 ^b	0,005
Tiroit Hastalığı¹	4 (%2)	8 (%5,1)	1,746 ^b	0,106
Sigara	91 (%45)	47 (%29,7)	8,782 ^a	0,003
Statin tedavisi	24 (%11,9)	10 (%6,3)	2,579 ^b	0,704
SG'de² aterosklerotik hastalık	47 (% 23,3)	24 (%15,2)	3,653 ^a	0,056

¹: Hipertiroidi+Hipotiroidi ²: Soygeçmiş
a. The minimum expected count is >25
Pearson Chi-Square
b. The minimum expected count is 24,99 – 5
Continuity Correction

1. ve 2. grup hastalar özgeçmiş, soygeçmişte aterosklerotik hastalık öyküsü ve sigara kullanım öyküsü açısından karşılaştırıldığında ilk grupta sıfır bulunan AF'li hasta sayısı 2. grupta yüksek bulundu ($p<0,001$). 2. grupta KKY (Konjestif Kalp Yetmezliği) ($p=0,005$), 1. grupta sigara ($p=0,003$) ve hiperlipidemi ($p=0,03$) fazla saptandı (Tablo 4.3).

4.2. DSA Sonuçları ile İlgili Bulgular

DSA'da saptanan %50-69 ve $\geq$ %70 KAS'ye sahip hasta sayı ve yüzdeleri, CEA ve CAS öykülü hastaların oranı Tablo 4.4'teki gibiydi.

Tablo 4.4. DSA'da Saptanan Belirli Orandaki Karotis Arter Stenozuna Sahip Hasta Sayı ve Yüzdeleri, Karotis Endarterektomi ve Karotis Stentleme Geçirenlerin Oranı

	1. Grup (n=202)
DSA'da KAS¹%50-69	22 (%10,8)
DSA'da KAS¹≥%70	180 (%89,1)
CEA²	32 (%15,8)
CAS³	38 (%18,8)

¹Karotis Arter Stenozu ² Carotid Endarterectomy ³ Carotis Artery Stenting

4.3. Laboratuvar Parametreleri Sonuçları

Tablo 4.5'te çalışmamızda bulunan parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 4.5. Tüm Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Ortalama ve Standart Sapma Değeri

	Ortalama	Standart Sapma	Median	Minimum	Maximum
LDL	119,83	34,76	121,7	24,8	249,0
TC	190,25	39,50	190,2	96,0	325,0
HDL	40,88	10,13	40,3	14,0	81,5
LDLHDL	3,10	1,14	3,1	0,9	9,9
TCDL	4,91	1,44	4,9	2,3	12,9
TG	155,81	89,02	139,0	37,0	671,0
Glukoz	125,81	54,53	109,0	57,0	413,0
TyGI	8,98	0,62	9,0	7,7	11,2
HgbA1c	6,61	1,53	6,1	4,8	13,5

Case summaries

İki grup hasta, inme ile ilişkili olabilecek bütün laboratuvar parametreleri açısından kıyaslandığında HDL 2. grupta yüksek (p=0,014), TC/HDL (p=0,019), TG (p=0,002) ve TyG indeksi 1. grupta yüksek (p=0,003) bulundu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların Laboratuvar ve Yaş Verilerinin Ortalama, Standart Sapma ve İstatistiki Açından Değerlendirmesi

	1. Grup (ortalama±SD) ¹	2. Grup (ortalama±SD)	t*	%95 CI ¹⁵		p
				Lower	Upper	
LDL ⁷	118,88±36,38	121,03±32,62	-0,583	-9,41	5,11	0,561
TC ^{2,7}	190,3±38,84	190,17±40,44	0,033	-8,1	8,4	0,974
HDL ⁷	39,72±9,4	42,37±10,84	-2,48	-4,75	-0,54	0,014
LDL/HDL	3,17±1,24	3±0,98	1,46	-0,05	0,4	0,145
TC/HDL	5,06±1,53	4,7±1,27	2,35	0,05	0,65	0,019
TG ^{3,7}	168,69±93,87	139,34±79,69	3,14	10,98	47,71	0,002
Glukoz ⁷	127,2±58,9	124,03±48,48	0,54	-8,23	14,56	0,585
TyG ⁴	9,06±0,6	8,87±0,62	2,94	0,06	0,32	0,003
Hb ^{5,8}	13,76±1,94	13,82±1,94	-0,291	-0,46	0,34	0,771
Plt ^{6,9}	254,87±78,05	256,64±88,96	-0,2	-19,1	15,57	0,842
HbA1c ¹²	6,63±1,56	6,59±1,5	0,245	-0,28	0,36	0,806
Vit B12 ¹⁰	333,67±269,77	301,62±234,37	1,184	-21,18	85,27	0,23
Vit D ¹¹	15,99±8,68	16,71±12,18	0,287	-5,7	4,27	0,775
BUN ^{7,13}	19,49±7,11	18,54±7,21	1,23	-0,56	2,45	0,22
Kreatinin ⁷	0,954±0,44	0,90±0,25	1,21	-0,03	0,12	0,225
GFR ¹⁴	80,38±23,3	79,97±23,56	0,163	-4,5	5,32	0,871
Yaş	68,45±10,04	66,32±13,38	1,665	-0,38	4,64	0,097

*Independent samples t-test

¹: Ortalama ± Standart Sapma ²: Total Kolesterol ³: Trigliserit ⁴: Trigliserit-Glukoz İndeksi

⁵: Hemoglobin ⁶: Platelet ⁷: mg/dL ⁸: g/dL ⁹: 10³/uL ¹⁰: Vitamin B12 pg/mL ¹¹: Vitamin D ng/mL

¹²: Hemoglobin A1c ¹³: Blood Urea Nitrogen ¹⁴: Glomerular Filtration Rate ¹⁵: %95 güven aralığında alt üst limitler

DSA'da %50'nin altında KAS olan hastaların laboratuvar parametre ortalaması, standart sapmaları ve p değerleri için her iki grup arasında bakılan inme ile ilişkili olabilecek laboratuvar parametrelerinin hiçbirinde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.7. Pearson Korelasyon Katsayısı Tablosu

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.LDL	1	.876**	.177**	.675**	.464**	-0,040	0,036	0,061	0,089
		0,000	0,001	0,000	0,000	0,446	0,501	0,247	0,092
2.TC¹	.876**	1	.273**	.503**	.471**	.321**	0,073	.307**	.173**
	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000	0,169	0,000	0,001
3.HDL	.177**	.273**	1	-.514**	-.642**	-.288**	-0,055	-.293**	0,009
	0,001	0,000		0,000	0,000	0,000	0,299	0,000	0,867
4.LDL/HDL	.675**	.503**	-.514**	1	.902**	.128*	0,041	.210**	0,030
	0,000	0,000	0,000		0,000	0,015	0,440	0,000	0,571
5.TC/HDL	.464**	.471**	-.642**	.902**	1	.479**	0,072	.454**	0,077
	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,172	0,000	0,146
6.TG²	-0,040	.321**	-.288**	.128*	.479**	1	.135*	.782**	.194**
	0,446	0,000	0,000	0,015	0,000		0,010	0,000	0,000
7.Glukoz	0,036	0,073	-0,055	0,041	0,072	.135*	1	.630**	.630**
	0,501	0,169	0,299	0,440	0,172	0,010		0,000	0,000
8.TyG³	0,061	.307**	-.293**	.210**	.454**	.782**	.630**	1	.488**
	0,247	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000
9.HbA1c⁴	0,089	.173**	0,009	0,030	0,077	.194**	.630**	.488**	1
	0,092	0,001	0,867	0,571	0,146	0,000	0,000	0,000	

*: Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı (2-tailed) **: Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

Bütün parametrelerin SMEAN değeri kullanılmıştır, tüm parametreler için N=360 alınmıştır. Her parametre ilk sütunun başındaki rakam ile ilk satırda tekrar temsil edilmektedir. Her parametrenin üst satırı korelasyon katsayısını, alt satırı 2-tailed sig. (p) değerini göstermektedir.

¹: Total Kolesterol ²: Trigliserit ³: Trigliserit-Glukoz İndeksi ⁴: Hemoglobin A1c

Tablo 4.7’de ifade edilen Pearson korelasyon analizinde LDL'nin $p < .01$ anlamlılık düzeyinde pozitif yönde ilişkili olduğu parametreler TC ($r=.876$), HDL ($r=.177$), LDL/HDL ($r=.675$), TC/HDL ($r=.464$) olarak saptandı.

TC’nin $p < .01$ anlamlılık düzeyinde pozitif yönde ilişkili olduğu parametreler LDL ($r=.876$), HDL ($r=.273$), LDL/HDL ($r=.503$), TC/HDL ($r=.471$), TG ($r=.321$), TYG ($r=.307$), HbA1c ($r=.173$) olarak bulundu.

HDL’nin $p < .01$ anlamlılık düzeyinde pozitif yönde ilişkili olduğu parametreler LDL ($r=.177$), TC ($r=.273$), $p < .01$ anlamlılık düzeyinde negatif yönde ilişkili olduğu parametreler LDL/HDL ($r=-.514$), TC/HDL ($r=-.642$), TG ($r=-.288$), TyG indeksi ($r=-.293$) olarak bulundu.

LDL/HDL’nin $p < .01$ anlamlılık düzeyinde pozitif yönde ilişkili olduğu parametreler LDL ($r=.675$), TC ($r=.503$), TC/HDL ($r=.902$), TyG indeksi ($r=.21$), $P < .05$

anlamlılık düzeyinde pozitif yönde ilişkili olduğu parametre TG ($r=.128$), $p<.01$ anlamlılık düzeyinde negatif yönde ilişkili olduğu parametre HDL ($r=-.514$) olarak tespit edildi.

Tablo 4.7'ye göre yapılan Pearson korelasyon analizinin devamında TC/HDL'nin $p<.01$ anlamlılık düzeyinde pozitif yönde ilişkili olduğu parametreler LDL ($r=.464$), TC ($r=.471$), LDL/HDL ($r=.902$), TG ($r=.479$), TyG ($r=.454$), $p<.01$ anlamlılık düzeyinde negatif yönde ilişkili olduğu parametre HDL ($r=-.642$) olarak elde edildi.

TyG'nin $p<.01$ anlamlılık düzeyinde pozitif yönde ilişkili olduğu parametreler TC ($r=.321$), TC/HDL ($r=.479$), TyG ($r=.782$), HbA1c ($r=.194$), $p<.05$ anlamlılık düzeyinde pozitif yönde ilişkili olduğu parametreler LDL/HDL ($r=.128$) ve glukoz ($r=.135$), $p<.01$ düzeyinde negatif yönde ilişkili olduğu parametre HDL ($r=-.288$) olarak saptandı.

Glukozun $p<.01$ anlamlılık düzeyinde pozitif yönde ilişkili olduğu parametreler TyG ($r=.63$) ve HbA1c ($r=.63$), $p<.05$ anlamlılık düzeyinde pozitif yönde ilişkili olduğu parametre TG ($r=.135$) olarak bulundu.

TyG indeksinin $p<.01$ anlamlılık düzeyinde pozitif yönde ilişkili olduğu parametreler TC ($r=.307$), LDL/HDL ($r=.21$), TC/HDL ($r=.454$), TG ($r=.782$), glukoz ($r=.63$), HbA1c ($r=.488$), $p<.01$ anlamlılık düzeyinde negatif yönde ilişkili olduğu parametre HDL ($r=-.293$) olarak tespit edildi.

HbA1c'nin $p<.01$ anlamlılık düzeyinde pozitif yönde ilişkili olduğu parametreler TC ($r=.173$), TG ($r=.194$), glukoz ($r=.63$), TyG ($r=.488$) olarak saptandı.

Tablo 4.8'de görüldüğü üzere, DSA'da %50-69 KAS'ye sahip olanlarda LDL 1. grupta düşük ($p=0,021$), TG 1. grupta yüksek ($p=0,006$) bulundu.

Tablo 4.8. DSA’da %50-69 Karotis Arter Stenozu Bulunanların <%49 Olanlar (Grup 2) ile Kıyaslanması

	DSA %50-69 (n:21)		DSA <%49 (n:158) (Grup 2)		Test İstatistik*	P
	Ortalama±SD	Median (Min-maks)	Ortalama±SD	Median (Min-maks)		
LDL	107,2 ± 42,5	99,1 (55 - 249)	121 ± 32,6	123,1 (53 - 208,8)	1143,5	0,021
TC¹	185,8 ± 46,4	180 (123 - 325)	190,2 ± 40,4	190,2 (102 - 307)	1501,5	0,480
HDL	41,2 ± 9,3	38,1 (30,6 - 64,5)	42,4 ± 10,8	40,9 (19 - 81,5)	1528,5	0,558
LDL/HDL	2,7 ± 1	2,7 (1,4 - 5,3)	3 ± 1	3 (1,3 - 9,4)	1339,5	0,152
TC¹/HDL	4,7 ± 1,1	4,9 (2,7 - 6,9)	4,7 ± 1,3	4,7 (2,3 - 12)	1602	0,798
TG²	193 ± 132,9	155,8 (54 - 671)	139,3 ± 79,7	123 (37 - 510)	1051	0,006
Glukoz	109,3 ± 42,9	100 (71 - 260)	124 ± 48,5	111,5 (60 - 302)	1259,5	0,073
TyGI³	9,1 ± 0,7	8,9 (7,7 - 10,9)	8,9 ± 0,6	8,8 (7,7 - 11,2)	1384,5	0,218

*Mann-Whitney U test

¹: Total Kolesterol ²: Trigliserit ³: Trigliserit-Glukoz İndeksi

Tablo 4.9. DSA’da >%70 Karotis Arter Stenozu Bulunanların <%49 Olanlar (Grup 2) ile Kıyaslanması

	DSA >%70 (n:179)		DSA <%49 (n:158) (Grup 2)		Test istatistik*	P
	Ortalama±SD	Median (Min-maks)	Ortalama±SD	Median (Min-maks)		
LDL	120,3 ± 35,7	123,2 (24,8 - 231,8)	121 ± 32,6	123,1 (53 - 208,8)	13939	0,821
TC¹	190,9 ± 38,2	190,2 (96 - 303)	190,2 ± 40,4	190,2 (102 - 307)	13937	0,819
HDL	39,6 ± 9,4	39 (14 - 77)	42,4 ± 10,8	40,9 (19 - 81,5)	12214,5	0,031
LDL/HDL	3,2 ± 1,3	3,2 (0,9 - 9,9)	3 ± 1	3 (1,3 - 9,4)	12760,5	0,122
TC¹/HDL	5,1 ± 1,6	4,9 (2,5 - 12,9)	4,7 ± 1,3	4,7 (2,3 - 12)	12073	0,020
TG²	165,7 ± 88,6	155 (46 - 631)	139,3 ± 79,7	123 (37 - 510)	10726,5	0,000
Glukoz	128,6 ± 59	109 (57 - 413)	124 ± 48,5	111,5 (60 - 302)	13919,5	0,804
TyGI³	9,1 ± 0,6	9 (7,7 - 10,9)	8,9 ± 0,6	8,8 (7,7 - 11,2)	11234	0,001

*Mann-Whitney U test

¹: Total Kolesterol ²: Trigliserit ³: Trigliserit-Glukoz İndeksi

Tablo 4.9’da DSA’da %70 ve üzeri darlığa sahip olanlarda HDL düşük (p=0,031), TC/HDL yüksek (p=0,02), TG yüksek (p<0,001) TyG indeksi yüksek (p=0,001) bulundu.

Sigara içen hastaların laboratuvar parametreleri kıyaslandığında ortalama Hb düzeyleri $14,37 \pm 1,9$ bulunmuş, sigara içmeyenlerde Hb $13,43 \pm 1,88$ bulunmuş, $p < 0,001$ düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmamızda sigara içenlerin LDL düzeylerinde ($p=0,192$), LDL/HDL oranlarında ($p=0,794$), TyG indeksinde ($p=0,668$) ve diğer parametrelerde ise sigara içmeyenlere oranla anlamlı fark saptanmamıştır.

4.4. TyG İndeksi ile İlişkili Bulgular

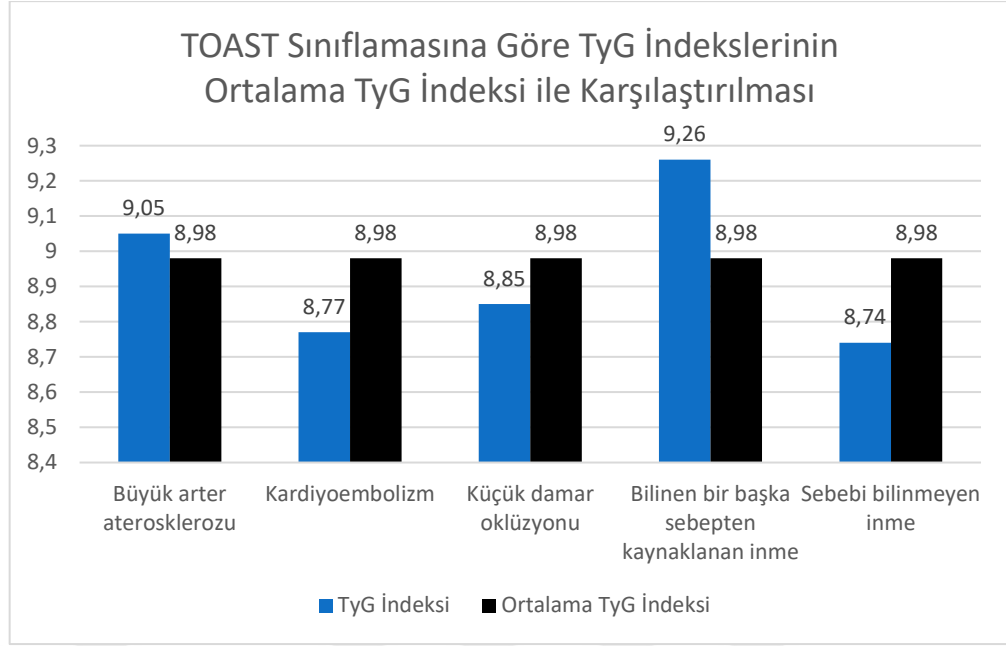
Çalışmamızda TOAST sınıflamasında kullanılan inme subtipleri ile TyG indeksi arasındaki ilişkiyi ortalama, standart sapma değerleri ve %95 güven aralığındaki alt-üst limitler üzerinden ele aldığımızda Tablo 4.10'daki sonuçları bulduk. Tüm inme türlerinin TyG indeks ortalaması ve standart sapma değerini $8,98 \pm 0,62$ olarak tespit ettik.

Tablo 4.10. TyG İndeksinin TOAST Sınıflamasındaki İnme Subtiplerine Göre Ortalama ve Standart Sapma Değeri

	TyG ¹ İndeksi (mean $\pm$ SD) ²	N ³	Minimum- Maksimum	%95 CI ⁴	
				Lower	Upper
Büyük arter ateroskleroza	9,05 $\pm$ 0,62	255 (%70,83)	7,7-10,92	8,97	9,12
Kardiyoembolizm	8,77 $\pm$ 0,59	47 (%13,05)	7,84-10,95	8,59	8,94
Küçük damar oklüzyonu	8,85 $\pm$ 0,67	38 (%10,55)	7,79-11,18	8,63	9,07
Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme	9,26 $\pm$ 0,64	5 (%1,38)	8,36-9,89	8,46	10,06
Sebebi bilinmeyen inme	8,74 $\pm$ 0,34	15 (%4,16)	8,1-9,31	8,55	8,93
Toplam	8,98 $\pm$ 0,62	360 (%100)	7,7-11,18	8,91	9,04

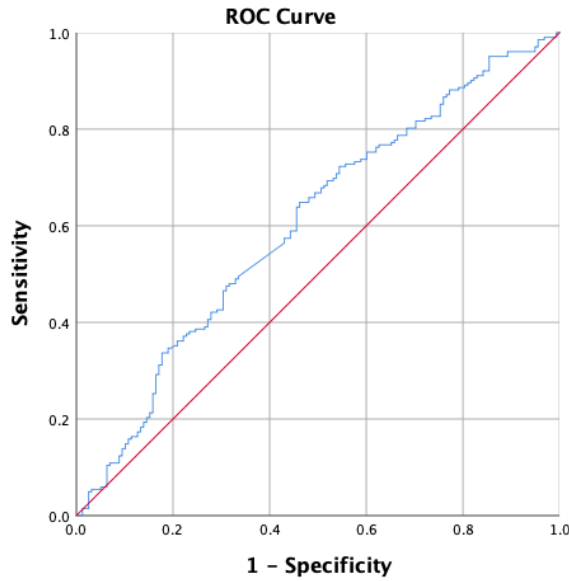
¹: Trigliserit-Glukoz İndeksi ²: Ortalama $\pm$ Standart Sapma

³: Hasta Sayısı ve Yüzdesi ⁴: %95 güven aralığında alt üst limitler



Şekil 4.1. TOAST Sınıflamasına Göre TyG İndekslerinin Ortalama TyG İndeksi ile Karşılaştırılması

Şekil 4.1’de şematize edildiği gibi, ortalama değere kıyasla en yüksek TyG indeks değeri ortalamasına sahip olan grup bilinen başka sebep kaynaklı inme geçiren grup (TOAST 4) olup onu büyük arter aterosklerozuna bağlı inme geçiren grup (TOAST 1) takip etmekteydi.

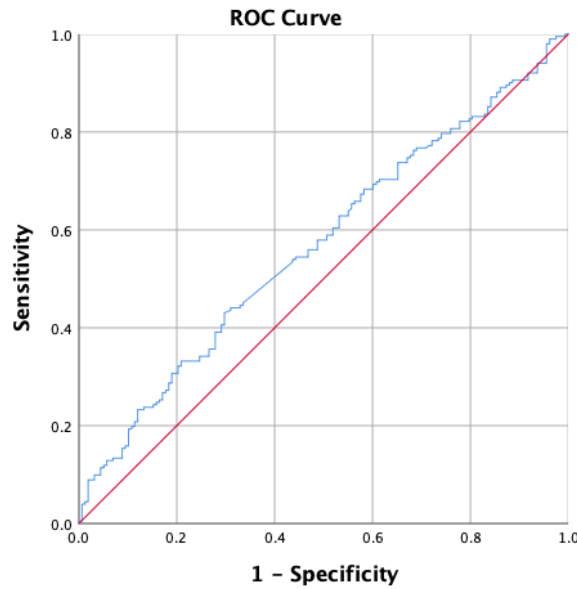


Şekil 4.2. TyG İndeksinin ROC Eğrisi ile Analizi

Sonuçları değerlendirdiğimizde TyG indeksi ile semptomatik karotis darlığına bağlı inme arasındaki ilişkinin tespiti için *cut-off* değeri olarak 8,976 değerinin alınabileceğini, 95% güven aralığında EAA değerinin 0,603 (0,544-0,662) olduğunu, *cut-off* değerimizin %56,9 duyarlılık %43 özgüllük ile $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde kullanılabileceğini ve Şekil 4.2'deki ROC eğrisini bulduk (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. TyG İndeksinin EAA, Cut-off, P değeri, Duyarlılık ve Özgüllük Oranı

	EAA (95% CI)	Cut-off değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	<i>p</i>
TyGI	0,603 (0,544-0,662)	8,976	56,9	43	$<0,001$



Şekil 4.3. TC/HDL'nin ROC Eğrisi ile Analizi

Tablo 4.12. TC/HDL'nin EAA, Cut-off, P değeri, Duyarlılık ve Özgüllük Oranı

	EAA (95% CI)	Cut-off değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	<i>p</i>
TC/HDL	0,568 (0,509-0,627)	4,866	54,5	45,6	0,026

TC/HDL ile semptomatik karotis darlığına bağlı inme arasındaki ilişkinin tespiti için de *cut-off* değeri olarak 4,866 değerinin alınabileceğini, 95% güven aralığında EAA değerinin 0,568 (0,509-0,627) olduğunu, *cut-off* değerimizin %54,5 duyarlılık %45,6 özgüllük ile $p=0,026$ anlamlılık düzeyinde kullanılabileceğini ve Şekil 4.3'teki ROC eğrisini bulduk (Tablo 4.12).

Ortalama TyG indeksi değeri ile yapılan tek yönlü ANOVA sonucunun LSD yöntemiyle yapılan post-hoc analizinde, TyG indeksinin büyük arter aterosklerozuna bağlı inme üzerine etkisinin kardiyembolik inmelere göre çok daha anlamlı düzeyde olduğu bulunmuştur ($p=0,004$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. TyG İndeksinin TOAST Sınıflaması Üzerine Etkisi

TOAST sınıflaması		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% CI***	
					Lower Bound	Upper Bound
1. Büyük arter aterosklerozu*	2*	.28138**	0,09766	0,004	0,0893	0,4734
	3*	0,19607	0,10698	0,068	-0,0143	0,4065
	4*	-0,21191	0,27782	0,446	-0,7583	0,3345
	5*	0,31050	0,16345	0,058	-0,0110	0,6320
2. Kardiyembolizm*	1*	-.28138**	0,09766	0,004	-0,4734	-0,0893
	3*	-0,08531	0,13421	0,525	-0,3493	0,1786
	4*	-0,49329	0,28940	0,089	-1,0624	0,0759
	5*	0,02912	0,18244	0,873	-0,3297	0,3879
3. Küçük damar oklüzyonu*	1*	-0,19607	0,10698	0,068	-0,4065	0,0143
	2*	0,08531	0,13421	0,525	-0,1786	0,3493
	4*	-0,40798	0,29268	0,164	-0,9836	0,1676
	5*	0,11443	0,18760	0,542	-0,2545	0,4834
4. Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme*	1*	0,21191	0,27782	0,446	-0,3345	0,7583
	2*	0,49329	0,28940	0,089	-0,0759	1,0624
	3*	0,40798	0,29268	0,164	-0,1676	0,9836
	5*	0,52241	0,31770	0,101	-0,1024	1,1472
5. Sebebi bilinmeyen inme*	1*	-0,31050	0,16345	0,058	-0,6320	0,0110
	2*	-0,02912	0,18244	0,873	-0,3879	0,3297
	3*	-0,11443	0,18760	0,542	-0,4834	0,2545
	4*	-0,52241	0,31770	0,101	-1,1472	0,1024

One-way ANOVA: Post hoc multiple comparisons

*: TOAST sınıflamasına göre 1: Büyük arter aterosklerozu 2: Kardiyembolizm 3: Küçük damar oklüzyonu

4: Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme 5: Sebebi bilinmeyen inme

: Ortalamaların farkı 0,05 düzeyinde anlamlıdır. *: %95 güven aralığında alt-üst limitler

5. TARTIŞMA

Çalışmamız, literatürde semptomatik karotis arter stenozuna bağlı iskemik inmeyi DSA sonucuna göre yüksek duyarlılık ve özgüllükte değerlendiren ve TyG indeksi ile arasında korelasyon kuran ilk çalışma niteliğindedir. Bulduğumuz sonuçlara göre semptomatik karotis arter stenozuna bağlı iskemik inme geçiren, DSA'da %70 ve üzeri karotis darlığına sahip grupta TyG indeksi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Ortalama değere kıyasla en yüksek TyG indeks değer ortalamasına sahip olan grup bilinen diğer sebepler kaynaklı inme geçiren grup olup onu büyük arter aterosklerozuna bağlı inme geçiren grup takip etmekteydi.

TyG indeksinin büyük arter aterosklerozuna bağlı inme üzerine etkisinin kardiyoembolik inmelere göre çok daha anlamlı düzeyde olduğu bulunmuştur ($p=0,004$) (Tablo 4.13).

İnme ile ilişkili diğer faktörlerin değerlendirmesinde; Tablo 4.3'te 1. ve 2. grup hastaların özgeçmiş, soygeçmişte aterosklerotik hastalık öyküsü ve sigara kullanım öyküsü açısından karşılaştırılması sonucu 1. grupta AF'ye bağlı inme geçiren hastalar dışlandığından ilk grupta sıfır bulunan hasta sayısı 2. grupta beklendiği şekilde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.3'te görülen 2. grupta KKY'nin fazla olması durumu ($p=0,003$), kalp yetmezliğine ve kalpteki hipokinetik segmentlere bağlı trombüs oluşumu sonucu inme geçiren, kardiyoembolik inmeli hastaların bu grupta derlenmiş olması ile açıklanabilir. 1. grupta sigaranın anlamlı derecede fazla saptanması ($p=0,003$), sigara ile aterosklerotik inme arasında görülen bilindik bağlantıya yorulabilir. Yine 1. gruptaki hiperlipidemi oranının yüksekliği ($p=0,021$), semptomatik karotis darlığına bağlı inme ile dislipidemik faktörler arasında beklenen korelasyon olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.6'da HDL'nin ikinci grupta ($p=0,014$), TC/HDL'nin ($p=0,019$), TG'nin ($p=0,002$) ve TyG indeksinin ($p=0,003$) ilk grupta yüksek bulunması, ilk grupta aterosklerotik inmenin ve dolayısıyla dislipideminin daha yoğun sıklıkta görülmesi ile yorumlanabilir.

%50 ve altı KAS'ye sahip hastaların inme ile ilişkili olabilecek laboratuvar parametrelerinin diğer gruplar ile anlamlı farkının olmayışı, bu grupta aterosklerozdan ziyade AF gibi laboratuvarla tespit edilemeyen diğer etyolojik faktörlerden dolayı inme geçiren hastaların toplanmış olmasıyla açıklanabilir.

Tablo 4.7'de görülen Pearson korelasyon analizi sonucuna göre LDL ile TC, LDL/HDL ve TC/HDL arasında anlamlı ve olumlu bir ilişki olduğu bulunmuştur.

LDL'nin artışı TC artışına neden olacağından ve LDL/HDL formülü LDL ile doğru orantılı olduğundan kuvvetli ve olumlu yönde etki görülmesi olağandır. LDL ile TC/HDL arasındaki orta dereceli pozitif ilişki de LDL artışına bağlı görülen TC artışı sonucu oranın artmasına bağlanabilir.

Tablo 4.7'deki TC'nin HDL artışı ile zayıf düzeyde pozitif etkileşimi toplam kolesterol düzeyi HDL artışı ile kısmen orantılı olduğundan beklenen bulgudur. TC ile TC/HDL'nin orta düzeyde pozitif ilişkisi yine formülden görüldüğü şekilde doğru orantıdan dolayıdır. Friedewald formülüne göre TC formülünde TG de olduğundan TC ile TG arasında orta düzeyde pozitif ilişki görüldüğü düşünülmektedir. TC ile orta düzeyde olumlu LDL/HDL ilişkisi, zayıf düzeyde olumlu HbA1c ilişkisi ve orta düzeyde olumlu TyG indeksi ilişkisi, total kolesterol miktarının güçlü bir ateroskleroz göstergesi olup beraberindeki aterosklerotik belirteçlerin ve glukoz disregülasyonunun artış göstermesine bağlanabilir (182). Çalışmamızda TyG indeksinin özellikle yeni bir aterosklerotik inme belirteci olarak kullanılmasına yaptığımız vurgu, bu bulgu ile desteklenmektedir.

HDL ile LDL/HDL ve TC/HDL'nin arasında güçlü negatif ilişki olması formüldeki payda ile ters orantıdan ötürü beklenen bir bulgudur. HDL ile TC arasındaki zayıf pozitif ilişki, toplam kolesterol HDL ile birlikte bir miktar artacağından mantıklıdır. TG ve TyG indeksi ile negatif yönde zayıf ilişki olması, ateroskleroz ve dislipideminin dolaylı göstergesi olan bu parametrelerin HDL'nin azaldığı durumlarda artışı ile açıklanabilir.

LDL/HDL ile TC/HDL'nin arasındaki güçlü pozitif ilişki, TC'nin LDL ile birlikte artışı ve ortak paydadaki HDL değerinden beraber etkilenmelerinin sonucu beklenen bulgudur. LDL/HDL ile TyG ve TG arasındaki zayıf pozitif ilişki ateroskleroz

parametreleri olarak birlikte artış göstermeleri ile açıklanabilir ve TyG indeksinin dislipidemi ve ateroskleroz ile ilişkisini kuvvetlendiren yöndedir.

TC/HDL ile orta düzeyde pozitif yönde ilişkinin görüldüğü TG ve TyG, yine dislipidemik ve aterosklerotik gösterge olarak beraber artış gösterebilmektedir (65).

TG ile TyG indeksi arasında görülen kuvvetli pozitif ilişki formülünden ötürü beklenen bulgudur. TG ile glukoz ve HbA1c arasındaki zayıf pozitif ilişki metabolik sendrom ve IR göstergesi olarak birlikte artış göstermeleri ile ilişkilendirilebilir.

Glukoz ile kuvvetli pozitif ilişki gösteren TyG ve HbA1c de TyG formülünden dolayı ve ayrıca son üç aylık glukoz düzeyleri üzerinden ölçülen HbA1c'nin açlık kan glukozu ile korelasyon göstermesinden dolayı olağan bir bulgudur.

TyG indeksi ile orta düzeyde pozitif yönde ilişki gösteren HbA1c, birçok araştırmada prediyabet ve DM komplikasyon göstergesi olarak TyG indeksinin kullanılabileceğini gösteren çalışmalarca da desteklenmektedir (15, 120).

Tablo 4.8'de %50-69 karotis darlığına sahip olan grup 1 hastalarının <%50 karotis darlığına sahip tamamı grup 2 olan hastalarla kıyaslanmasından elde edilen veriler, orta düzey karotis darlığı üzerine aterojenik lipitlerin belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.9'da %70 ve üzeri karotis darlığına sahip olan grup 1 hastalarının <%50 karotis darlığına sahip tamamı grup 2 olan hastalarla karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar, ileri düzey karotis darlığı üzerine aterojenik lipitlerin ve TyG indeksinin belirgin bir etkisinin olduğunu göstermektedir.

Sigara içen hastaların laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması sonucu ortalama Hb düzeyleri $14,37 \pm 1,9$ bulunmuş, sigara içmeyenlerde Hb $13,43 \pm 1,88$ ($p < 0,001$) saptanmış olup sigaranın Hb düzeylerini artırdığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur (183, 184).

Çalışmamızda hastaların alkol kullanımı veya alkol öyküsü olması, inme geçirmeden önce statin veya fibrat kullanma durumu hakkında yeterli veriye ulaşılamadığından bu gruplar hakkında istatistiki analiz yapılamamıştır.

Şekil 4.1’de görüldüğü üzere, ortalama değere kıyasla en yüksek TyG indeks değeri ortalamasına sahip olan grup bilinen başka sebep kaynaklı inme geçiren grup (TOAST 4) olup onu büyük arter aterosklerozuna bağlı inme geçiren grup (TOAST 1) takip etmekteydi. Bizim çalışmamızda TOAST 4 grubuna giren 5 hasta olduğundan bu hastalarda yüksek saptanan TyG indeks değerleri, grup ortalamasını belirgin ölçüde yükseltmiş olup anlamlılık düzeyini teyit edebilmek için ileride yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte yapılan post-hoc analizimizde TyG indeksinin TOAST 4 grubu üzerine diğer gruplara göre anlamlı bir istatistiki fark etkisi saptanamamıştır.

Ortalama TyG indeksi değeri ile yapılan tek yönlü ANOVA sonucunun LSD yöntemiyle yapılan post-hoc analizinde, TyG indeksinin büyük arter aterosklerozuna bağlı inme üzerine etkisinin kardiyembolik inmelere göre çok daha anlamlı düzeyde olduğu bulunmuştur ($p=0,004$) (Tablo 4.1). “Standart error” değerinin 0,09 olması bütün popülasyonu temsil edebilecek bir sonuca yaklaşıldığını göstermektedir. Bulduğumuz sonuçlar, çalışmamızın hipotezi olan semptomatik karotis arter stenozuna bağlı iskemik inmelilerde, DSA’da %70 ve üzeri karotis darlığına sahip grupta TyG indeksi ile darlık arasındaki ilişkinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Son yıllardaki çalışmalar, geleneksel lipid parametrelerinin aterojenik lipoproteinlerin yol açtığı kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskinin en iyi belirteci olmayabileceğini göstermiştir. Non-HDL kolesterol, TG/HDL, AIP [Atherogenic Index of Plasma, Plazma Aterojenik İndeksi, $\log_{10}(\text{TG}/\text{HDL})$], AC (Atherogenic Coefficient, Aterojenik Katsayı, non-HDL kolesterol/HDL), CRI-I (Castelli'nin risk indeksi-I, TC/HDL) ve CRI-II (Castelli'nin risk indeksi-II, LDL/HDL); lipid ve lipoprotein fraksiyonları arasındaki genel etkileşimi daha iyi yansıtabildikleri için daha yüksek prediktif değerlere sahiptir (185-187).

Castelli Risk İndeksi-I için bilinen sınıflama, $<3,5$ (düşük risk), $3,5-4,5$ (orta risk), $>4,5$ (yüksek risk) olarak kabul görmüştür (187). Düşük kardiyovasküler riske sahip toplumlarda TC/HDL oranının 4’ün altında olduğu tespit edilmiştir. CRI-II olarak bilinen LDL/HDL oranı için $2,5$ ’un altının optimal olduğu bildirilmiştir (188, 189). CRI II $<3,3$ düşük risk, CRI-II $\geq 3,3$ yüksek risk olarak kabul edilmektedir. AIP için düşük risk $<0,11$, orta risk $0,11-0,24$ arası, yüksek risk $\geq 0,24$ olarak kabul edilmektedir (190, 191). Buna karşın yapılan çalışmalar sonucunda farklı popülasyonlarda çok farklı sonuçlar elde

edebildiği için AIP, CRI-II, CRI-II ve AC için henüz dünya çapında kesinleşmiş kriterler bulunmamaktadır (192).

İntrakranyal arteriyel stenoz için 5314 katılımcıda CDUS ile yapılan çalışmada, gelenekselin dışında kalan lipid parametreleri kullanıldığında 695 hastada intrakranyal arteriyel stenoz tespit edilmiş, en yüksek değere sahip grup en düşük değere sahip grupla karşılaştırıldığında çok değişkenli düzeltilmiş OR %95 güven aralığında non-HDL kolesterol için 1,78 (p trend<0,001), AC için 1,48 (p trend=0,004), CRI-I için 1,48 (p trend=0,004) ve CRI-II için 1,34 (p trend=0,032) bulunmuştur. Subgrup analizlerinde AC, CRI-I ve diyabet arasında önemli ilişki gösterilmiştir (193).

Moon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ergenlik dönemindeki sağlıklı bireylerde yapılan tarama sonucunda TyG indeksinin metabolik sendrom için kullanılabilir cut-off değerlerinin ırklara ve cinsiyete göre farklı kılavuzlar baz alındığında 8,15-8,65 arasında değişkenlik gösterdiği, siyahi ırkta eşiğin daha düşük olduğu, kadınlarda eşiğin erkeklere eşit veya erkeklerden düşük olabileceği bildirilmiştir (194).

Asya popülasyonları arasında yürütülen kohort çalışmaları, tip 2 DM gelişimini belirlemek için TyG indeksi cut-off değerlerini incelemiştir. Koreli erişkinler arasında yürütülen bir çalışmada, TyG indeksi için optimal kesme değeri 8,8, ROC eğrisi altındaki alan 0,751 (%95 GA 0,704–0,799) bulunmuştur (195). Kore'de yürütülen başka bir çalışma, erkeklerde tip 2 DM'yi öngörmek için TyG indeksi için 8,86'lık bir kesme noktası (56,01 duyarlılık ve %57,11 özgüllük ile) bildirmiştir, buna karşılık gelen değer kadınlar için 8,52'dir (%67,25 duyarlılık ve %55,85 özgüllük) (196). Çinli popülasyonda yapılan bir kesitsel çalışmada hipertansiyon için TyG indeksinin kesme değerleri erkeklerde 9,04 (%52,58 duyarlılık ve %72,27 özgüllük) ve kadınlarda 8,59 (76,07 duyarlılık ve %46,69 özgüllük) olarak bildirilmiştir (197).

Mao ve ark. ROC eğrisi analizi sonucunda tekrarlayan kardiyovasküler hadiseler için TyG indeks değerini 8,56'lık bir kesme değeri (%87,2 duyarlılık ve %35,3 özgüllük ile) ile tahmin etmişlerdir (198).

16 yıllık takip sonrası kardiyovasküler hadise oluşma sıklığının TyG indeksi ile ilişkisine dair İran'da yapılan çalışmada 30 yaş ve üstü 7521 İranlı takip edilmiş,

komorbiditelere göre gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra TyG indeksi ile kardiyovasküler hadise arasında önemli ilişki bulunmuştur ($p \text{ trend} \leq 0,002$). Cut-off değeri 9,03 (%59,2 duyarlılık, %63,2 özgüllük ile) bulunmuş, EAA 0,633, 95% GA (0,645–0,681) saptanmış, söz konusu ilişkinin özellikle genç popülasyonda daha belirgin olduğu not edilmiştir (199).

Zhou ve arkadaşları tarafından 2020’de 16.310 hasta ile yapılan çalışmada başvuru bazal TyG indeks değerinin iskemik SVH’de tüm nedenlere bağlı artmış mortalite, artmış rekürren inme riski ve nörolojik kötüleşme riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (106). Çalışmada ortalama TyG değeri 8,73 bulunmuş, TyG indeksi $\geq 9,21$ olan grup $\leq 8,33$ olan gruba göre artmış rekürren inme riski ve tüm nedenlere bağlı artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuş (HR [Hazard Ratio] 1,32; %95 GA 1,11–1,57; $p=0,002$ ve HR 1,25; %95 GA 1,06–1,47; $p=0,01$). Çalışmada 12 aylık takipte fonksiyonel sonlanım ile TyG indeksi arasında anlamlı ilişki bulunamamışken, en yüksek indekse sahip grubun en düşük indekse sahip gruba göre taburculukta artmış nörolojik kötüleşme riskine sahip olduğu tespit edilmiştir (OR 1,26; 95% GA 1,02–1,55; $p=0,03$).

Liu ve arkadaşları tarafından 2021’de ABD’de yapılan bir çalışmada 19.420 hasta ortalama 98 ay boyunca takip edilmiş, tüm nedenlere bağlı mortalite oranı %11,5, kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite oranı %2,3 bulunmuş, gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra TyG indeksi tüm nedenlere bağlı (HR 1,10; %95 GA 1,00–1,20; $p<0,001$) ve kardiyovasküler nedenlere bağlı (HR 1,29; %95 GA 1,05–1,57, $p<0,001$) ölüm riskinde artışla bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Tüm nedenlere bağlı ölüm için eşik TyG indeks değeri 9,36, kardiyovasküler ölümler için eşik değeri 9,52 bulunmuştur (95).

Prediabet ve yeni tanı tip 2 DM’li 40-70 yaş arası 716 kişide Jiang ve arkadaşları tarafından yeni yapılmış bir çalışmaya göre TyG indeksi ile karotis plak oluşumu arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (12). İndekste her bir birimlik artışta yüksek karotis plak yükü riskinin 1,595 katına çıktığı görülmüştür. Çalışmada karotis intima media kalınlık ölçümleri, yüksek ve düşük TyG indeksine sahip gruplar arasında farklı olmayıp her iki grupta karotis plağa sahip hasta oranı da benzerdi. Bununla birlikte karotid plağa sahip popülasyonda yüksek TyG indekse sahip olanların daha fazla çoklu plağa ve *unstabil* plağa sahip olduğu saptandı. Prediyabetik ve yeni tanı tip 2 DM’li

hastaların aterosklerotik plak yükünü göstermek için TyG indeksinin spesifik bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür.

Tip 2 DM'lilerde asemptomatik koroner arter stenozu ile TyG indeksi arasındaki ilişki incelenmiş, TyG indeksi eşiği ≥ 10 olduğunda çoklu koroner arter hastalığı ve daha şiddetli koroner stenoz riskinde artışla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (103). TyG indeksinin ≥ 10 olması, %70 ve üzeri koroner arter stenozu varlığını tahmin etmede %57 hassasiyet ve %75 özgüllük sağlamıştır. Alt grup analizinde, TyG indeksinin 10 ve üzeri olması, statin ya da antiplatelet ile tedavi edilen hastaların koroner stenozunun %70 ve üzeri olma riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmayan asemptomatik bireylerde subklinik koroner arter hastalığını saptamak için Park ve arkadaşları tarafından 1250 kişide yapılan retrospektif, gözlemsel ve kesitsel çalışmada koroner BTA aracılığı ile koroner plak oluşumu değerlendirilmiş, TyG indeksi arttıkça plak oluşum prevalansının arttığı bulunmuştur (200). Bu çalışmaya göre koroner arter hastalığını öngörmek için optimum TyG indeks kesme değeri 8,44'tür (%47,9 duyarlılık, %68,5 özgüllük; EAA 0,600; $p < 0,001$). Bu kesmenin tahmin değeri, yaşlılık ve erkek cinsiyet gibi değiştirilemeyen faktörler de göz önüne alındığında artmıştır. TyG indeksinin, geleneksel olarak sağlıklı kabul edilen bireylerde subklinik koroner arter hastalığını öngörmek için bağımsız bir belirteç olduğu bulunmuştur (200).

Li ve arkadaşları tarafından yapılan tek merkezli retrospektif kohort çalışmasında koroner anjiyografi sonucunda koroner kronik total oklüzyonu olan 652 hasta 24 ay boyunca takip edilmiş, çalışmanın primer sonlanım noktası tüm nedenlere bağlı ölüm, fatal olmayan miyokard infarktüsü, planlanmamış koroner revaskülarizasyon ihtiyacı ve fatal olmayan akut iskemik inme olarak belirlenmiştir. Hastalar TyG indeks düzeyine göre 3 kategoriye ayrılıp çeşitli modellemelerde yapılan düzeltmelerden sonra yapılan değerlendirmede, kümülatif majör kardiyovasküler ve serebrovasküler hadise geçirme riskinin TyG indeksi ile orantılı şekilde arttığı gösterilmiştir. En alt düzeyde indekse sahip grup ile en üst düzeyde indekse sahip grup kıyaslandığında majör kardiyovasküler ve serebrovasküler hadise riskinin 2,09 katına çıktığı bulunmuştur. İndeks 8,71'i geçtikten sonra riskin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (14).

Tian ve arkadaşları TyG indeksinin sınır değerini kardiyovasküler hastalıkları için 8,8 olarak tahmin etmişlerdir (201).

2531 denekle yapılan bir çalışmada Wang ve arkadaşları diyabet ve akut koroner sendromlu hastalarda istenmeyen kardiyovasküler olayları tahmin etmek için TyG indeksinin eşik değerini 9,32 olarak bulmuşlardır (202).

Çin’de 102,061 kişiyle yapılan tarama testlerinin sonucunda ASCVD risk durumları değerlendirilmiş, 39.598 erkek (%38,8) ve 62.463 kadından (%61,2) oluşan, yaş ortalaması $55,84 \pm 10,27$ olan katılımcılar TyG indeks seviyelerine göre dört gruba ayrılmışlardır. Dört grup arasında, yüksek kardiyovasküler hastalık riski insidansında TyG seviyelerine göre bölünen istatistiki anlamlı bir fark belirlenmiştir ($p < 0,01$). Pearson korelasyon analizi, TyG’nin kardiyovasküler hastalık için tüm risk faktörleriyle korele olduğunu göstermiştir ($p < 0,01$). Yüksek kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek için eşik TyG değeri 9,04 olarak bulunmuştur (%75,4 duyarlılık, %57,5 özgüllük; ROC eğrisinin altındaki alan 0,780; %95 GA 0,777-0,783; $p < 0,01$). TyG indeksinin, kardiyovasküler risk faktörlerinin birikimiyle yakından ilişkili olduğu ve tarama popülasyonundaki yüksek KVH risk ile korele olduğu bulunmuştur; bu nedenle önemli ölçüde yüksek TyG’ye sahip popülasyonlarda çoklu risk faktörlerinin tanımlanmasına ve kontrol edilmesine daha fazla dikkat edilmesi önerilmiştir (203).

Xu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TyG indeksi ile genç erişkin yaşta iskemik SVH geçirme riski arasındaki ilişki incelenmiş, bilinen inme risk faktörlerinden bağımsız olarak indeksin doğru orantılı şekilde genç inme riskini artırdığı bulunmuştur. Alkol, sigara, sedanter hayat, HT, DM gibi risk faktörlerine sahip olmayan grubun TyG indeksi ve genç erişkin yaşta iskemik SVH ile olan ilişkisi, geleneksel risk faktörleri olan gruba göre anlamlı ve güçlü bulunmuştur. Yapılan analizde düşük riskli popülasyonda erken yaşta iskemik SVH ile artmış TyG indeksi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Yüksek riskli popülasyonda ise erken yaşta iskemik SVH ve TyG indeksi arasında hiçbir ilişki görülmemiştir (204).

Xu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma, erken yaşta iskemik SVH’de TyG indeksinin optimal alt sınırını belirleyen ilk çalışma olmuştur. Sonuçlar değerlendirildiğinde, genç erişkin grupta TyG indeksini eşik değerden daha alt düzeyde tutmanın önemi anlaşılmıştır. Belirgin bir TyG indeksi eşik değerine ulaşılamamakla

birlikte, indeks $\geq 8,41$ olduğunda inme riskinin yüksek TyG indeksi ile birlikte hızlı bir artış gösterdiği bulunmuştur. Bu nedenle araştırmacılar iskemik SVH riskine sahip genç erişkinleri belirlemek için 8,14'lük eşik noktasını önermişler, bu eşik değeri geçildiği anda müdahale edilmesi gerektiği kanısına varmışlardır. Yaşam tarzı değişikliklerinin (kilo kaybı, egzersiz) inmeden primer korunmada ve indeksin düşürülmesinde önemli role sahip olduğu ve gerekli durumlarda fibratlar ve niasin gibi lipid düşürücü tedaviler uygulamaktan kaçınmamak gerektiği vurgulanmıştır (204).

Tanashyan ve arkadaşları tarafından Rusya'da 2020 yılında iskemik inmeli hastalarda glukolipotoksisite ilişkisini araştırmak ve TyG indeksinin tanısal değerini belirlemek amacıyla 3 grup hasta kıyaslanmıştır. Birinci gruptaki 145 hastada akut iskemik SVH, bunların 87'sinde ayrıca DM tanısı mevcutken, ikinci gruptaki 120 hastada kronik iskemik SVH ve İCA aterosklerozu olup, bunların da 64'ünde DM tanısı mevcuttu. Kontrol grubundaki 86 hastada ise ateroskleroz veya kardiyovasküler hastalık bulunmamaktaydı, 10 tanesi DM tanılıydı. Bu çalışmada TyG indeksi hesaplanırken logaritmik formülün içindeki bölme işlemi logaritmadan sonra kullanıldığından indeksin ortalama değerleri diğer çalışmalardan yarı yarıya farklı bulunmuştur ($\ln [TG (mg/dL) \times APG (mg/dL)/2]$ yerine $\ln [TG (mg/dL) \times APG (mg/dL)]/2$ kullanılmış) (205).

TyG indeksi 4,5'un altı normal, üstündeki değerler IR göstergesi kabul edilmiştir. İnmeli hastalarda indeks değeri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş, DM'li hastalarda daha anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. DM'lilerde İCA stenozunun %60 ve üzeri olma olasılığı artmış bulunmuştur. İkinci gruptaki %61 hastada İCA'da %60'ın altında darlık saptanmış, %21 hastada %60 ve üzeri darlık saptanmış, indeks değeri bu grupta ortalama 4,9 bulunmuştur. Birinci grupta akut iskemik inmeye bağlı geçici hiperglisemik tablodan kaçınmak için bu grup dahil edilmeden, ikinci ve üçüncü gruplardaki %60 ve üzeri İCA stenozunu saptamada TyG indeksinin prognostik rolü değerlendirilmiş, 4,84 üzeri değerler anlamlı İCA stenozu için sınır değer olarak belirlenmiştir (%92 duyarlılık, %64,6 özgüllük). Bu sınırın DM'li olmayan hastalarda 4,71, DM'li hastalarda 5,3 (%73 duyarlılık, %84 özgüllük) olabileceği bulunmuştur (205).

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre 1381 erkek, 989 kadın olmak üzere Çinli 2370 kişi 3 yıl kadar takip edilmiş, başlangıçtaki TyG indekslerine göre 4 subgruba ayrılmış, 444 kişide yeni karotid plak oluşumu gözlenmiş, kümülatif 3 yıllık

karotid plak insidansı %18,7 bulunmuş, yeni plak oluşma riski TyG indeksi ile anlamlı derecede korelasyon göstermiştir. Erkek olmak, daha yüksek sistolik kan basıncı değerlerine sahip olmak, daha düşük HDL'ye sahip olmak, DM ve HT'li olmak karotid plak oluşum riskini anlamlı derecede artırmıştır. Özellikle dislipidemik, DM ve HT tanılı ileri yaştaki erkeklerin karotid plak gelişimi ve TyG indeksi açısından daha dikkatli olmaları gerektiği vurgulanmıştır. TyG indeks takibi ile karotis plaklarının ve aterosklerozun erken aşamada tespiti ve önleyici stratejileri planlama amaçlı indeks kullanımı klinisyenlere önerilmiştir.

Yan ve arkadaşları tarafından TyG indeksi ve SVH arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yapılan sistematik meta-analiz için, 19 kohort çalışması ve 10 vaka-kontrol çalışması dahil edilerek toplam 11.944.688 katılımcının verileri analiz edilmiştir. Yüksek TyG indeksinin düşük indekse göre SVH riskini artırdığı bulunmuştur. Ek olarak kohort çalışmasının doz-cevap analizinde SVH riskinin TyG indeksindeki her 1 mg/dl'lik artış başına 1,19 kat artış gösterdiği bulunmuştur (206).

Subklinik ateroskleroz ve TyG indeksi ilişkisindeki cinsiyet farklılıklarına yönelik Lu ve arkadaşları tarafından 50-80 yaş arası 1457 kişide yapılmış olan çalışmada TyG indeksi $\geq 8,55$ olup yüksek kabul edilen hastalarda yüksek vücut kütle endeksi, HT, DM, TC ve LDL yüksekliği olduğu bulunmuştur. Diyabetik olmayan kadınlarda yüksek TyG indeksine sahip olmanın belirgin ölçüde artmış subklinik ateroskleroz insidansı ile ilişkili olduğu bulunmuş, diyabetik hastalarda cinsiyetten bağımsız olarak subklinik aterosklerozla ilişki bulunmamıştır (207). İndeks değerinin kaç olması gerektiği ile ilgili yeterli bilgi bulunmayıp söz konusu çalışma için benzer iki çalışmada bulunan değerlerin ortalaması sınır kabul edilerek 8,55 değerine ulaşıldığı görülmüştür (118, 208).

Toh ve arkadaşları tarafından 2022'de 698 hasta ile yapılmış olan çalışmada TyG indeksinin akut iskemik SVH ile başvurup iv tromboliz alan hastaların klinik sonlanımına etkisi araştırılmış, 2006-2018 yılları arasındaki gözlemler sonucunda 90 günlük mortalite oranı TyG indeksi düşük olanlarda önemli ölçüde azalmış bulunmuştur (8,61 vs 8,76; $p=0,007$) (11).

Çoklu değişken analizinde TyG indeksi, 90 günlük mortalite riski ile anlamlı derecede ilişkili (OR [Odds Ratio] 2,12; 95% GA 1,39–3,23; $p=0,001$), 90. gün MRS'de (Modifiye Rankin Skoru) kötüleşme (OR 1,41; 95% GA 1,05–1,90; $p=0,022$) ve erken

nörolojik iyileşmede azalma (OR 0,68; 95% GA 0,52–0,89; p=0,004) ile ilişkili bulunmuş, semptomatik intrakranyal hemoraji ile ise ilişkili bulunmamıştır (11).

Literatüre dayalı olarak TG sınır değeri 150 mg/dL, APG sınır değeri 126 mg/dL alınarak hesaplanan ve TyG indeksi yükseklik sınırının 9,15 ve üzeri kabul edildiği değere sahip olan grupta yapılan ROC analizinde, TyG indeksi ile mortalite arasındaki ilişki için EAA 0,604 (%95 GA [Güven Aralığı] 0,53-0,678; p=0,007) bulunmuş, bu kesim noktası ile mortalite riski %33,3 duyarlılık ve %81,7 özgüllükte tespit edilmiştir (11).

Erken nörolojik iyileşme yaşayan grubun TyG indeks ortalaması önemli ölçüde düşük bulunmuş (8,56 vs 8,69; p=0,007), 90 günlük sağkalımı yüksek olan grubun TyG indeksi de anlamlı derecede düşük bulunmuştur (8,61 vs 8,76; p=0,007) (11).

Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, HT, majör damar oklüzyonu ve inme ciddiyetine göre gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra yüksek TyG indeksi 90 günlük mortalite ve yüksek MRS ile bağımsız şekilde ilişkili bulunmuştur (11).

Subgrup analizinde gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra DM’li grupta TyG indeksinin mortalite, yüksek MRS, semptomatik intrakranyal hemoraji, erken nörolojik iyileşme ile anlamlı derecede ilişkisi bulunamamışken, DM tanılı olmayan grupta mortalite ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (OR 2,27; 95% GA 1,15–4,47; p=0,018) (11).

Düşük LDL ve sistolik tansiyon hedef değerlerine ulaşılmasına karşın toplumda hala beklenen düşüşün görülmediği, kardiyovasküler-serebrovasküler hastalık riski devam eden önemli bir grup olduğu bulunmuştur. Bu rezidüel riski açıklayan faktörlerin trigliseritten zengin lipoproteinler, ayrıca IR ile ilişkili glukoz ve trigliserit olabileceği düşünülmüştür. Genel popülasyonda yüksek glukoz ve TG’ye maruz kalan birey sayısı fazla olduğundan kardiyovasküler hastalık riski ile nedensel ilişki güvenilir şekilde araştırılamamıştır (206).

Si ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada TyG indeksinin korelasyondan da öte nedenselliğe etkisi araştırılmak istenmiş, hem yüksek kan şekeri hem yüksek trigliseride maruziyetin ortak yarattığı kardiyovasküler riski saptamak için Birleşik Krallık’taki 40-69 yaş arası 500.000 kişi genetik bilgileri, ek hastalıkları, açlık

durumunda olmayan glukoz ve lipit değerleri elde edilerek değerlendirilmiş, DM ve hiperlipidemi tanısı olanların kullandıkları ilacın glukoz ve lipit değerlerine olası etkisi nedeniyle dışlandığı ve dışlanmadığı iki ayrı katılımcı grubu oluşturulmuştur. Mendelyan randomizasyon kullanılan çalışmada genetik olarak yüksek glukoz ve trigliseride ortak maruziyetin kardiyovasküler hastalık riskini önemli derecede artırdığı, fakat iskemik kalp hastalığı ve SVH riskini artırmadığı bulunmuştur. Ayrıca kan şekeri ve trigliserit etkisinin genetik olarak birbirinden bağımsız iki parametre olduğu bulunmuştur. Yaşam boyu genetik olarak yüksek kan şekeri ve trigliseride ortak maruziyetin doz bağımlı şekilde yüksek kardiyak metabolik risk oluşturduğu, TyG indeksinin ise birçok SVH ile ilişkili bulunduğu, dolayısıyla TyG indeksinin SVH için daha duyarlı bir “tanı öncesi test” olabileceği, ortak kan şekeri ve trigliserit değerlendirmesinin ise kardiyak metabolik sonlanım için niceliksel riski belirleyebileceği tespit edilmiştir. Açlık dışı bakılan glukozun bağımsız şekilde kardiyovasküler risk artışını öngörebildiği, fakat SVH riski için anlamlı olmadığı sonucuna varılmış, glukoz ve inme arasındaki tartışmalı ilişki tekrar vurgulanmıştır. Çalışmada ayrıca TyG indeksinin mendelyan randomizasyon ile birlikte nedenselliğine bakıldığında tahmin değerlerinin serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık, DM, dislipidemi için yüksek duyarlılık ve etkinlikte risk artışını başarıyla gösterdiği, bunun dışında klinik pratikte genetik bilgi eksikliği olsa bile TyG indeksinin ideal bir kullanımı olduğu anlamına gelen gözlemsel tutarlı sonuçlar bulunmuştur (16).

TyG indeksi yüksek olan gruplarda aterojenik risk artışı için olası bir yorum; yüksek glukoz tarafından indüklenen metabolik değişiklikler, artan IR ve serbest yağ asitleri ile birlikte, arteriyel endotel hücrelerinde artan oksidatif stres ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu yoluyla toplu olarak vazokonstriksiyon, inflamasyon ve tromboz ile sonuçlanan aterosklerotik sürecin hızlanmasıdır (209, 210). Bir diğer yorum ise trigliseridden zengin lipoproteinlerin; sitokin, interlökin ve arter duvarında lokal enflamasyon oluşturabilecek proaterojenik adezyon moleküllerinin üretimini indükleyen okside serbest yağ asitleri gibi ürünler üretilmesi sonucu aterojenitenin tetiklenmesidir (211).

TyG indeksi ve IR arasındaki korelasyonu açıklamak için çeşitli potansiyel mekanizmalar önerilmiştir. Hiperglisemi ve dislipideminin, IR'nin iki temel özelliği olduğu iyi bilinmektedir. IR, hiperglisemi ve dislipidemi gelişiminde hayati bir rol

oynayabilir ve bu da IR'yi daha da şiddetlendirebilir. Tüm vücut glukoz homeostazında glukoz *transporter* ekspresyonu ve aktivitesi, birçok dokuda IR tarafından modüle edilerek, dolaşımda glukoz birikimini teşvik edip hiperglisemi oluşturur (212). Ayrıca hiperglisemi insülin duyarlılığını bozarak IR'ye doğru giden bir kısır döngüye neden olabilir (213). IR, serbest yağ asidinin lipoliz sonucu dolaşıma aşırı salınmasına neden olur. Artan serbest yağ asidi akışı, karaciğerde hepatik trigliserit sentezini ve plazmaya salımını artırır, bu da hipertrigliseridemiye ve ardından metabolik sendroma yol açar (7, 214). Bu arada, artan dolaşımdaki yağ asitleri ayrıca periferik dokularda insülin aktivitesiyle glukoz alımını ve lipolizi engelleyebilir, bu da IR'nin alevlenmesine ve IR ile dislipidemi arasında başka bir kısır döngünün gelişmesine yol açar (215). Bu nedenle hipertrigliseridemi, IR durumunun mükemmel bir yansıması olarak kabul edilir. Genel olarak, açlık trigliseridi ve glukozun ürünü olan TyG indeksi, IR değerlendirmesi için vekil bir belirteç olarak kullanılabilir.

IR, sempatik sinir sistemi aracılığıyla Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemini uyarabilir. Hiperinsülinemi, sempatik sinir sistemini aktive ederek kalp debisini ve periferik vasküler direnci artırır (216, 217). Katekolamin salgılanması da düz kas ve endotel hücrelerinin hipertrofisine neden olarak lümen stenozuna neden olabilir (218).

Çalışmamızda kullanılan DSA yöntemi, literatürde daha önce TyG indeksi taraması için kullanılmamış olup CDUS ve karotis BTA'ya kıyasla oldukça duyarlı ve özgül bir karotis darlık araştırma yöntemi olup bu yönüyle öne çıkmaktadır. İnvazif bir yöntem olması nedeniyle DSA tarama amaçlı kullanılması uygun olmayan bir yöntem olup polikliniğe başvuran hastaların klinik risk durumuna ve invazif olmayan görüntüleme sonuçlarına göre karar verilmesi önerilir.

Hastaların tek seferlik bakılan açlık kan glukoz ve trigliserit değerlerine göre yapılmış olması, hastaların takibe alınamamış olup TyG indeks trend değerlerine, uzun vadeli ortalama değerlerine bakılamamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Hasta profili Türkiye'den ve Malatya'dan seçilmiş olup hastamızın alışkanlıkları arasında genelleme yapılabilecek düzeyde alkol tüketim alışkanlığı öyküsü olan hasta bulunamaması nedeniyle bu konuda farklı popülasyonlarda yapılacak çalışmalar sonrasında alkol-TyG indeksi ilişkisine bakılması gerektiği kanaatindeyiz.

TyG indeksi ile semptomatik karotis arter stenozuna bağlı inme arasında ilişki bulunduğu hipotezimiz doğrulanmış olup bu gruptaki hastaların çoğu aynı zamanda büyük arter ateroklerozuna bağlı inme geçiren grupta olduğundan TyG indeksinin büyük arter ateroklerozu üzerine kardiyembolik inmelerden daha anlamlı etkisi olduğu bulunmuştur.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda semptomatik İCA darlığına bağlı ve diğer etyolojilere bağlı inmelere TyG indeksi ile arada ilişki olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık. İstatiksel değerlendirmeler sonucunda semptomatik karotis arter stenozu olan ilk grupta TyG indeksi ve aterosjenik parametreler anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, ayrıca %70 ve üzeri karotis darlığına sahip grupta da TyG anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Tüm inme türlerinin TyG indeks değeri $8,98 \pm 0,62$ olarak tespit edilmiş olup en yüksek indeks ortalaması TOAST 4 grubunda idi, onu TOAST 1 takip etmekteydi. Semptomatik İCA stenozuna bağlı inme ile TyG indeksi arasındaki ilişkinin tespiti için cut-off değeri olarak 8,976'nın alınabileceğini bulduk. Semptomatik İCA stenozuna bağlı inme ile TC/HDL arasındaki ilişkinin tespiti için cut-off değeri olarak 4,866'nın alınabileceğini bulduk. TyG indeksinin büyük arter aterosklerozuna bağlı inme üzerine etkisinin kardiyembolik inmelere göre çok daha anlamlı düzeyde olduğunu tespit ettik.

Serebrovasküler hastalıklar, dünyadaki başlıca ölüm ve engellilik nedenidir. Önleyici ve tedavi edici gelişmelere karşın ateroskleroz zemininde gelişen hastalıklar önemli sağlık problemi yaratan bir grubu temsil etmektedir. Plak yırtılması ve trombüs oluşumu, iskemik inmenin başta gelen sebebi olup, ateroskleroz ayrı başına bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bunların sonucunda artmış inme meydana gelmektedir. Karotis plaklarının erken dönemde tanınabilmesi, karotis aterosklerozuna sahip grubun erken dönemde progrese olmasının önlenmesi ve gerekli hastaların karotis revaskülarizasyonuna alınmasında yol gösterici olabilir. Toplumdaki hastalık yükünün böylece azaltılması söz konusu olabilir.

TyG indeksi ile semptomatik İCA darlığına bağlı iskemik inme arasındaki korelasyon baz alındığında indeks yüksek olan asemptomatik hastaların inmeden primer korunma anlamında daha detaylı tetkik edilebileceğini, aterosklerotik risk faktörlerine ve subklinik karotis darlığına sahip hastaların beyin damar görüntülemelerine ve revaskülarizasyon girişimlerine alınmasında erken dönemde proaktif yaklaşılabilceğini, TyG indeks yönetimiyle erken dönem ateroskleroz progresyonunun önlenilebileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak semptomatik İCA stenozu üzerine TyG indeksinin önemli derecede anlamlı etkisi vardır, TyG indeksinin yönetimiyle erken dönem ateroskleroz progresyonunun önlenmesi için indeks takibi göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ooi YC, Gonzalez NR. Management of extracranial carotid artery disease. *Cardiology clinics*. 2015;33(1):1-35.
2. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandembroeck K, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):3346.
3. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319-29.
4. Liang H-j, Zhang Q-y, Hu Y-t, Liu G-q, Qi R. Hypertriglyceridemia: a neglected risk factor for ischemic stroke? *Journal of Stroke*. 2022;24(1):21-40.
5. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *The American journal of the medical sciences*. 2016;351(4):380-6.
6. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*. 1991;14(3):173-94.
7. Mikhail N. The metabolic syndrome: insulin resistance. *Current hypertension reports*. 2009;11(2):156-8.
8. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation*. 1996;93(10):1809-17.
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
10. Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Schaefer A, Hennerici MG. Asymptomatic and symptomatic carotid stenosis: an obsolete classification? *Stroke research and treatment*. 2012;2012.
11. Toh EM, Lim AY, Ming C, Yeo LL, Sia C-H, Tan BW, et al. Association of triglyceride-glucose index with clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolysis. *Scientific Reports*. 2022;12(1):1596.
12. Jiang Z-z, Zhu J-b, Shen H-l, Zhao S-s, Tang Y-y, Tang S-q, et al. A high triglyceride-glucose index value is associated with an increased risk of carotid plaque burden in subjects with prediabetes and new-onset type 2 diabetes: a real-world study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:832491.

13. Zhang Y, Wu Z, Li X, Wei J, Zhang Q, Wang J. Association between the triglyceride-glucose index and carotid plaque incidence: a longitudinal study. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):1-11.
14. Li Y, He S, Wu Z, Li W, Jian W, Cheng Z, et al. The predictive value of the triglyceride—glucose index for cardiovascular events in patients with coronary chronic total occlusion. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):149.
15. Lee S-H, Kwon H-S, Park Y-M, Ha H-S, Jeong SH, Yang HK, et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS one*. 2014;9(2):e90430.
16. Si S, Li J, Li Y, Li W, Chen X, Yuan T, et al. Causal effect of the triglyceride-glucose index and the joint exposure of higher glucose and triglyceride with extensive cardio-cerebrovascular metabolic outcomes in the UK Biobank: a Mendelian Randomization Study. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;7:583473.
17. Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Triglyceride–glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: the Vascular-Metabolic CUN cohort. *Preventive medicine*. 2016;86:99-105.
18. Yang Y, Huang X, Wang Y, Leng L, Xu J, Feng L, et al. The impact of triglyceride-glucose index on ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22(1):2.
19. Wang X, Feng B, Huang Z, Cai Z, Yu X, Chen Z, et al. Relationship of cumulative exposure to the triglyceride-glucose index with ischemic stroke: a 9-year prospective study in the Kailuan cohort. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):66.
20. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors J, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
21. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):439-58.
22. Campbell BC, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):70.
23. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *The Lancet Neurology*. 2018;17(9):790-801.
24. Jolugbo P, Ariëns RA. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2021;52(3):1131-42.

25. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology*. 2021;97(20 Supplement 2):S6-S16.
26. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795-820.
27. Goldstein LB. Introduction for focused updates in cerebrovascular disease. *Stroke*. 2020;51(3):708-10.
28. Hu X, Zan X, Xie Z, Li Y, Lin S, Li H, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 genetic polymorphisms and stroke susceptibility. *Molecular neurobiology*. 2017;54:328-41.
29. Zhang W, Zhou F, Huang H, Mao Y, Ye D. Biomarker of dietary linoleic acid and risk for stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2020;79:110953.
30. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2009;8(11):1006-18.
31. Hankey GJ. Secondary stroke prevention. *The Lancet Neurology*. 2014;13(2):178-94.
32. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
33. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-44.
34. Yardım N, Bora B, Mollahaliloğlu S. Türkiye ulusal hastalık yükü ve maliyet etkililik çalışması: hastalık yükü hesaplamaları. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*. 2007(55):9-24.
35. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ. *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. 965 p.
36. Rujirachun P, Wattanachayakul P, Phichitnitikorn P, Charoenngam N, Kewcharoen J, Winijkul A. Association of premature ventricular complexes and risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *EP Europace*. 2021;23(Supplement_3):euab116. 08.
37. Wolf P, Kannel W, McGee D, Meeks S, Bharucha N, McNamara P. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1983;14(5):664-7.

38. Ropper A, Samuels M, Klein JP, Prasad S. Adams and Victor's Principles of Neurology. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2019. 802 p.
39. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *New England journal of medicine*. 2012;366(2):120-9.
40. Loh E, Sutton MSJ, Wun C-CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(4):251-7.
41. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(22):1474-9.
42. Mas J-L, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(24):1740-6.
43. Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *The Lancet*. 1999;354(9190):1594-7.
44. Wu Z, Wang J, Li Z, Han Z, Miao X, Liu X, et al. Triglyceride glucose index and carotid atherosclerosis incidence in the Chinese population: A prospective cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021;31(7):2042-50.
45. Hennerici M, Trockel U, Rautenberg W, Kladetzky R. Spontaneous progression and regression of small carotid atheroma. *The Lancet*. 1985;325(8443):1415-9.
46. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirraakhimov E, Reiner Ž, Ryden L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-46.
47. Mahmoud I, Sulaiman N. Dyslipidaemia prevalence and associated risk factors in the United Arab Emirates: a population-based study. *BMJ open*. 2019;9(11):e031969.
48. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):3168-209.
49. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Annals of internal medicine*. 2003;139(10):802-9.
50. Simpson H, Meade T, Stirling Y, Mann J, Chakrabarti R, Woolf L. Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability. *The Lancet*. 1983;321(8328):786-90.

51. Humphries SE, Lane A, Green FR, Cooper J, Miller GJ. Factor VII coagulant activity and antigen levels in healthy men are determined by interaction between factor VII genotype and plasma triglyceride concentration. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*. 1994;14(2):193-8.
52. Rosenson RS, Shott S, Lu L, Tangney CC. Hypertriglyceridemia and other factors associated with plasma viscosity. *The American journal of medicine*. 2001;110(6):488-92.
53. Wang YI, Schulze J, Raymond N, Tomita T, Tam K, Simon SI, et al. Endothelial inflammation correlates with subject triglycerides and waist size after a high-fat meal. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;300(3):H784-H91.
54. Bae J-H, Bassenge E, Kim K-B, Kim Y-N, Kim K-S, Lee H-J, et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis*. 2001;155(2):517-23.
55. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
56. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2004;2(2):82-104.
57. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. 2020;41(24):2313-30.
58. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(12):3542-56.
59. Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Current opinion in lipidology*. 2010;21(4):305-11.
60. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, Boren J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002;417:750-4.
61. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *Journal of lipid research*. 2002;43(9):1363-79.
62. Anber V, Griffin B, McConnell M, Packard C, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. *Atherosclerosis*. 1996;124(2):261-71.
63. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular health and risk management*. 2009:757-65.

64. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen J, Mänttari M, Heinonen O, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation*. 1992;85(1):37-45.
65. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J-H, Tang R, Bond MG, Berenson G. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipoprotein measures in detecting subclinical atherosclerosis in young adults (the Bogalusa heart study). *The American journal of cardiology*. 2007;100(1):64-8.
66. Calling S, Johansson S-E, Wolff M, Sundquist J, Sundquist K. Total cholesterol/HDL-C ratio versus non-HDL-C as predictors for ischemic heart disease: A 17-year follow-up study of women in southern Sweden. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):1-9.
67. Calling S, Johansson S-E, Wolff M, Sundquist J, Sundquist K. The ratio of total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction in Women's health in the Lund area (WHILA): a 17-year follow-up cohort study. *BMC cardiovascular disorders*. 2019;19(1):1-9.
68. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation*. 2002;106(16):2137-42.
69. Dallinga-Thie GM, Kroon J, Borén J, Chapman MJ. Triglyceride-rich lipoproteins and remnants: targets for therapy? *Current cardiology reports*. 2016;18:1-9.
70. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet*. 2014;384(9943):626-35.
71. Nordestgaard B, Lipoproteins T-R. Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology *Circ Res*, 2016 118 (4).547-63.
72. Bernelet Moens SJ, Verweij SL, Schnitzler JG, Stiekema LC, Bos M, Langsted A, et al. Remnant cholesterol elicits arterial wall inflammation and a multilevel cellular immune response in humans. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2017;37(5):969-75.
73. Hansen SE, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Low-grade inflammation in the association between mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis: a study of more than 115000 individuals from the general population. *Clinical chemistry*. 2019;65(2):321-32.
74. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European heart journal*. 2011;32(11):1345-61.
75. Mach F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (vol 41, pg 111, 2019). *EUROPEAN HEART JOURNAL*. 2020;41(44):4255-.

76. Shepherd J, Packard CJ. Metabolic heterogeneity in very low-density lipoproteins. *American Heart Journal*. 1987;113(2):503-8.
77. Adiels M, Taskinen M-R, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia*. 2006;49:755-65.
78. Watts GF, Chan DC, Barrett PHR, Susekov AV, Hua J, Song S. Fat compartments and apolipoprotein B-100 kinetics in overweight-obese men. *Obesity research*. 2003;11(1):152-9.
79. Taskinen M-R, Adiels M, Westerbacka J, Söderlund S, Kahri J, Lundbom N, et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(9):2144-50.
80. Gaw A, Packard C, Lindsay G, Griffin B, Caslake M, Lorimer A, et al. Overproduction of small very low density lipoproteins (Sf 20-60) in moderate hypercholesterolemia: relationships between apolipoprotein B kinetics and plasma lipoproteins. *Journal of lipid research*. 1995;36(1):158-71.
81. James R, Martin B, Pometta D, Fruchart J, Duriez P, Puchois P, et al. Apolipoprotein B metabolism in homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of lipid research*. 1989;30(2):159-69.
82. Millar JS, Maugeais C, Ikewaki K, Kolansky DM, Barrett PHR, Budreck EC, et al. Complete deficiency of the low-density lipoprotein receptor is associated with increased apolipoprotein B-100 production. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(3):560-5.
83. Sacks FM. The crucial roles of apolipoproteins E and C-III in apoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia. *Current opinion in lipidology*. 2015;26(1):56.
84. Borén J, Watts GF, Adiels M, Söderlund S, Chan DC, Hakkarainen A, et al. Kinetic and related determinants of plasma triglyceride concentration in abdominal obesity: multicenter tracer kinetic study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(10):2218-24.
85. Taskinen M-R, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):483-95.
86. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes*. 1993;42(6):833-42.
87. Malmström R, Packard CJ, Watson TD, Rannikko S, Caslake M, Bedford D, et al. Metabolic basis of hypotriglyceridemic effects of insulin in normal men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997;17(7):1454-64.

88. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocrine reviews*. 2015;36(1):131-47.
89. Castelli W. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. *The Canadian journal of cardiology*. 1988;4:5A-10A.
90. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Kastelein JJ. Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2011;8(4):197-206.
91. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *Jama*. 2007;298(7):776-85.
92. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke*. 2000;31(8):1882-8.
93. Khutami C, Sumiwi SA, Khairul Ikram NK, Muchtaridi M. The effects of antioxidants from natural products on obesity, dyslipidemia, diabetes and their molecular signaling mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(4):2056.
94. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):786.
95. Liu X-c, He G-d, Lo K, Huang Y-q, Feng Y-q. The triglyceride-glucose index, an insulin resistance marker, was non-linear associated with all-cause and cardiovascular mortality in the general population. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;7:628109.
96. Ergul A, Kelly-Cobbs A, Abdalla M, C Fagan S. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2012;12(2):148-58.
97. Muhammad IF, Borné Y, Zaigham S, Söderholm M, Johnson L, Persson M, et al. Comparison of risk factors for ischemic stroke and coronary events in a population-based cohort. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):1-10.
98. Yuan M, Li Q, Zhang R, Zhang W, Zou N, Qin X, et al. Risk factors for and impact of poststroke pneumonia in patients with acute ischemic stroke. *Medicine*. 2021;100(12):e25213.
99. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MaG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(7):3347-51.
100. Gangadharan C, Ahluwalia R, Sigamani A. Diabetes and COVID-19: Role of insulin resistance as a risk factor for COVID-19 severity. *World Journal of Diabetes*. 2021;12(9):1550.

101. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):917-24.
102. Moore SF, Williams CM, Brown E, Blair TA, Harper MT, Coward RJ, et al. Loss of the insulin receptor in murine megakaryocytes/platelets causes thrombocytosis and alterations in IGF signalling. *Cardiovascular research*. 2015;107(1):9-19.
103. Thai PV, Tien HA, Van Minh H, Valensi P. Triglyceride glucose index for the detection of asymptomatic coronary artery stenosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2020;19(1):1-10.
104. Liu D, Yang K, Gu H, Li Z, Wang Y, Wang Y. Predictive effect of triglyceride-glucose index on clinical events in patients with acute ischemic stroke and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):1-14.
105. Alizargar J, Bai C-H, Hsieh N-C, Wu S-FV. Use of the triglyceride-glucose index (TyG) in cardiovascular disease patients. *Cardiovascular diabetology*. 2020;19:1-3.
106. Zhou Y, Pan Y, Yan H, Wang Y, Li Z, Zhao X, et al. Triglyceride glucose index and prognosis of patients with ischemic stroke. *Frontiers in neurology*. 2020;11:456.
107. Huang R, Wang Z, Chen J, Bao X, Xu N, Guo S, et al. Prognostic value of triglyceride glucose (TyG) index in patients with acute decompensated heart failure. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):1-14.
108. Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *European journal of clinical investigation*. 2016;46(2):189-97.
109. Guo Y, Zhao J, Zhang Y, Wu L, Yu Z, He D, et al. Triglyceride glucose index influences platelet reactivity in acute ischemic stroke patients. *BMC neurology*. 2021;21(1):1-8.
110. Nam K-W, Kwon H-M, Lee Y-S. High triglyceride-glucose index is associated with early recurrent ischemic lesion in acute ischemic stroke. *Scientific Reports*. 2021;11(1):15335.
111. Lee M, Kim C-H, Kim Y, Jang MU, Mo HJ, Lee S-H, et al. High triglyceride glucose index is associated with poor outcomes in ischemic stroke patients after reperfusion therapy. *Cerebrovascular Diseases*. 2021;50(6):691-9.
112. Huang Z, Ding X, Yue Q, Wang X, Chen Z, Cai Z, et al. Triglyceride-glucose index trajectory and stroke incidence in patients with hypertension: a prospective cohort study. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):141.
113. Liao C, Xu H, Jin T, Xu K, Xu Z, Zhu L, et al. Triglyceride-glucose index and the incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:2882.

114. Li Z, He Y, Wang S, Li L, Yang R, Liu Y, et al. Association between triglyceride glucose index and carotid artery plaque in different glucose metabolic states in patients with coronary heart disease: a RCSCD-TCM study in China. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):38.
115. Miao M, Zhou G, Bao A, Sun Y, Du H, Song L, et al. Triglyceride-glucose index and common carotid artery intima-media thickness in patients with ischemic stroke. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):43.
116. Wang A, Li Y, Zhou L, Liu K, Li S, Song B, et al. Triglyceride-glucose index is related to carotid plaque and its stability in nondiabetic adults: a cross-sectional study. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:823611.
117. Li W, Chen D, Tao Y, Lu Z, Wang D. Association between triglyceride-glucose index and carotid atherosclerosis detected by ultrasonography. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):137.
118. Lee SB, Ahn CW, Lee BK, Kang S, Nam JS, You JH, et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):1-6.
119. Zhao S, Yu S, Chi C, Fan X, Tang J, Ji H, et al. Association between macro- and microvascular damage and the triglyceride glucose index in community-dwelling elderly individuals: the Northern Shanghai Study. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):95.
120. Chiu H, Tsai H-J, Huang J-C, Wu P-Y, Hsu W-H, Lee M-Y, et al. Associations between Triglyceride-Glucose Index and Micro- and Macro-Angiopathies in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2020;12(2):328.
121. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(12):898-906.
122. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(23):1693-701.
123. Saxena A, Ng EYK, Lim ST. Imaging modalities to diagnose carotid artery stenosis: progress and prospect. *Biomedical engineering online*. 2019;18:1-23.
124. Hall HA, Bassiouny HS. Pathophysiology of carotid atherosclerosis. *Ultrasound and carotid bifurcation atherosclerosis*: Springer; 2011. p. 27-39.
125. Nies KP, Smits LJ, Kassem M, Nederkoorn PJ, Oostenbrugge RJv, Kooi ME. Emerging role of carotid MRI for personalized ischemic stroke risk prediction in patients with carotid artery stenosis. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:718438.
126. Debrey SM, Yu H, Lynch JK, Lövblad K-O, Wright VL, Janket S-JD, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2008;39(8):2237-48.

127. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke*. 2010;41(6):1294-7.
128. Pandya A, Gupta A. Improving imaging to optimize screening strategies for carotid artery stenosis. *Clinical Imaging*. 2016;40(2):276-8.
129. LeFevre ML, Force* UPST. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2014;161(5):356-62.
130. Smetana GW, Schermerhorn M, Mukamal KJ. Should We Screen This Patient for Carotid Artery Stenosis? Grand Rounds Discussion From Beth Israel Deaconess Medical Center. *Annals of Internal Medicine*. 2017;167(7):484-92.
131. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: recommendation statement. *Am Fam Physician*. 2015;91(10):716j-k.
132. Qaja E, Tadi P, Kariyanna PT. Carotid artery stenosis. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2022.
133. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: US preventive services task force recommendation statement. *Jama*. 2021;325(5):476-81.
134. Carroll BA. Carotid sonography. *Radiology*. 1991;178(2):303-13.
135. Tsuruda J, Saloner D, Anderson C. Noninvasive evaluation of cerebral ischemia. Trends for the 1990s. *Circulation*. 1991;83(2 Suppl):I176-I89.
136. ZWiesel WJ. Duplex sonography of the cerebral arteries: efficacy, limitations, and indications. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158(1):29-36.
137. Hunink M, Polak J, Barlan MM, O'leary D. Detection and quantification of carotid artery stenosis: efficacy of various Doppler velocity parameters. *AJR American journal of roentgenology*. 1993;160(3):619-25.
138. Huston III J, James EM, Brown Jr RD, Lefsrud RD, Ilstrup DM, Robertson EF, et al., editors. *Redefined duplex ultrasonographic criteria for diagnosis of carotid artery stenosis*. Mayo Clinic Proceedings; 2000: Elsevier.
139. Wardlaw J, Chappell F, Best J, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *The Lancet*. 2006;367(9521):1503-12.
140. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MM. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(5):1324-31.

141. Corti R, Ferrari C, Roberti M, Alerci M, Pedrazzi PL, Gallino A. Spiral computed tomography: a novel diagnostic approach for investigation of the extracranial cerebral arteries and its complementary role in duplex ultrasonography. *Circulation*. 1998;98(10):984-9.
142. Netuka D, Belšán T, Broulíková K, Mandys V, Charvát F, Malík J, et al. Detection of carotid artery stenosis using histological specimens: a comparison of CT angiography, magnetic resonance angiography, digital subtraction angiography and Doppler ultrasonography. *Acta neurochirurgica*. 2016;158:1505-14.
143. Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke*. 2004;35(10):2306-12.
144. Sitzer M, Fürst G, Fischer H, Siebler M, Fehlings T, Kleinschmidt A, et al. Between-method correlation in quantifying internal carotid stenosis. *Stroke*. 1993;24(10):1513-8.
145. Gwak D-S, Kim B-K, Chung I, Han M-K. The usefulness of Time-of-Flight MR angiography in detection of intraplaque hemorrhage in patients with acute ischemic stroke with symptomatic carotid stenosis. *Plos one*. 2020;15(2):e0229024.
146. Levin DC, Schapiro R, Boxt L, Dunham L, Harrington D, Ergun D. Digital subtraction angiography: principles and pitfalls of image improvement techniques. *American journal of roentgenology*. 1984;143(3):447-54.
147. Abrams HL. *Angiography*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1971.
148. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*. 1990;21(2):209-22.
149. Wolpert S, Caplan L. Current role of cerebral angiography in the diagnosis of cerebrovascular diseases. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;159(1):191-7.
150. Kappelle L, Eliasziw M, Fox A, Sharpe B, Barnett H. Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. *Stroke*. 1999;30(2):282-6.
151. Edwards JH, Kricheff II, Rites T, Imparato A. Angiographically undetected ulceration of the carotid bifurcation as a cause of embolic stroke. *Radiology*. 1979;132(2):369-73.
152. Bosanac Z, Miller R, Jain M. Rotational digital subtraction carotid angiography: technique and comparison with static digital subtraction angiography. *Clinical radiology*. 1998;53(9):682-7.
153. Elgersma OE, Buijs PC, Wüst AF, van der Graaf Y, Eikelboom BC, Mali WP. Maximum internal carotid arterial stenosis: assessment with rotational angiography versus conventional intraarterial digital subtraction angiography. *Radiology*. 1999;213(3):777-83.

154. Bates ER, Babb JD, Casey DE, Cates CU, Duckwiler GR, Feldman TE, et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 Clinical Expert Consensus Document on Carotid Stenting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(1):126-70.
155. Committee NASCETS. North America Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics and progress. *Stroke*. 1991;22:711-20.
156. Group ECSTC. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337:1235-43.
157. Wardlaw J, Lewis S, Humphrey P, Young G, Collie D, Warlow C. How does the degree of carotid stenosis affect the accuracy and interobserver variability of magnetic resonance angiography? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;71(2):155-60.
158. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke*. 1994;25(12):2435-9.
159. Arya S, Girotra S. Long-Term Mortality in Carotid Revascularization Patients: Procedure Risk Versus Patient Risk? : *Am Heart Assoc*; 2018. p. e004875.
160. Patelis N, Diakomi M, Maskanakis A, Maltezos K, Schizas D, Papaioannou M. General versus local anesthesia for carotid endarterectomy: Special considerations. *Saudi journal of anaesthesia*. 2018;12(4):612.
161. Rothwell P, Goldstein L. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke*. 2004;35(10):2425-7.
162. Ricotta JJ, AbuRahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *Journal of vascular surgery*. 2011;54(3):e1-e31.
163. Toole JF. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis-Reply. *Jama*. 1995;274(19):1506-7.
164. Collaborators* NASCET. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England journal of medicine*. 1991;325(7):445-53.
165. Kaufmann TJ, Huston III J, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19 826 consecutive patients. *Radiology*. 2007;243(3):812-9.
166. Alurkar A, Karanam LSP, Nayak S, Oak S. Simultaneous bilateral carotid stenting in a series of 9 patients: a single-center experience with review of literature. *Journal of Clinical Imaging Science*. 2012;2.

167. Lokuge K, De Waard D, Halliday A, Gray A, Bulbulia R, Mihaylova B. Meta-analysis of the procedural risks of carotid endarterectomy and carotid artery stenting over time. *Journal of British Surgery*. 2018;105(1):26-36.
168. Marshall J. Angiography in the investigation of ischaemic episodes in the territory of the internal carotid artery. *The Lancet*. 1971;297(7702):719-21.
169. Donnan GA, Davis S, Chambers BR, Gates P. Surgery for prevention of stroke. *The Lancet*. 1998;351(9113):1372-3.
170. Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, Hachinski V, Barnett HJ. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. *Journal of neurosurgery*. 1995;83(5):778-82.
171. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Warlow C, Barnett H. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *The Lancet*. 2004;363(9413):915-24.
172. Mas J-L, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(16):1660-71.
173. Group SC. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2006;368(9543):1239-47.
174. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG. The carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial (CREST) stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke*. 2010;41(10_suppl_1):S31-S4.
175. Stolker JM, Mahoney EM, Safley DM, Pomposelli FB, Yadav JS, Cohen DJ, et al. Health-related quality of life following carotid stenting versus endarterectomy: results from the SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(5):515-23.
176. Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, Meldrum H, Barnett HJ. Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis. *The Lancet*. 2001;357(9263):1154-60.
177. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, Videen TO, Adams HP, Derdeyn CP, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *Jama*. 2011;306(18):1983-92.
178. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-54.

179. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. *Radiographics*. 2012;32(5):1285-97.
180. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *stroke*. 1993;24(1):35-41.
181. George D. SPSS for windows step by step: A simple study guide and reference, 17.0 update, 10/e: Pearson Education India; 2011.
182. Peters SA, Singhathe Y, Mackay D, Huxley RR, Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;248:123-31.
183. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, Dujic T, Semiz S, Skrbo S, et al. Effect of Cigarette Smoking on Haematological Parameters in Healthy Population. *Med Arch*. 2017;71(2):132-6.
184. Pedersen KM, Çolak Y, Ellervik C, Hasselbalch HC, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Smoking and increased white and red blood cells: a mendelian randomization approach in the copenhagen general population study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2019;39(5):965-77.
185. Chen Z, Chen G, Qin H, Cai Z, Huang J, Chen H, et al. Higher triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio increases cardiovascular risk: 10-year prospective study in a cohort of Chinese adults. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020;11(2):475-81.
186. Collaboration APCS. A comparison of lipid variables as predictors of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Annals of epidemiology*. 2005;15(5):405-13.
187. Fernández-Macías JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, Pérez-Maldonado IN. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses. *Archives of medical research*. 2019;50(5):285-94.
188. Sami Khaza M. Atherogenic index of plasma (AIP) as a parameter in predicting cardiovascular risk in males compared to the conventional dyslipidemic indices (cholesterol ratios). *Kerbala journal of medicine*. 2013;6(1):1506-13.
189. Sun T, Chen M, Shen H, Fan L, Chen X, Wu J, et al. Predictive value of LDL/HDL ratio in coronary atherosclerotic heart disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1):1-11.
190. Lumu W, Bahendeka S, Wesonga R, Kibirige D, Kasoma R, Ssendikwanawa E. Atherogenic index of plasma and its cardiovascular risk factor correlates among patients with type 2 diabetes in Uganda. *African Health Sciences*. 2023;23:515-27.

191. Dobiasova M. AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitřní lékařství*. 2006;52(1):64-71.
192. Abid H, Abid Z, Abid S. Atherogenic indices in clinical practice and biomedical research: a short review. *Baghdad J Biochem Appl Biol Sci*. 2021;2:60-70.
193. Wu J, Wang A, Li X, Wu S, Zhao X. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels on the risk of asymptomatic intracranial arterial stenosis: a result from the APAC study. *Scientific Reports*. 2016;6(1):1-5.
194. Moon S, Park J-S, Ahn Y. The cut-off values of triglycerides and glucose index for metabolic syndrome in American and Korean adolescents. *Journal of Korean medical science*. 2017;32(3):427-33.
195. Lee DY, Lee ES, Kim JH, Park SE, Park C-Y, Oh K-W, et al. Predictive value of triglyceride glucose index for the risk of incident diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. *PloS one*. 2016;11(9):e0163465.
196. Lee J-W, Lim N-K, Park H-Y. The product of fasting plasma glucose and triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans. *BMC endocrine disorders*. 2018;18:1-10.
197. Jian S, Su-Mei N, Xue C, Jie Z, Xue-Sen W. Association and interaction between triglyceride–glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(8):732-9.
198. Mao Q, Zhou D, Li Y, Wang Y, Xu S-C, Zhao X-H. The triglyceride-glucose index predicts coronary artery disease severity and cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Disease markers*. 2019;2019.
199. Barzegar N, Tohidi M, Hasheminia M, Azizi F, Hadaegh F. The impact of triglyceride-glucose index on incident cardiovascular events during 16 years of follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *Cardiovascular diabetology*. 2020;19:1-12.
200. Park G-M, Cho Y-R, Won K-B, Yang YJ, Park S, Ann SH, et al. Triglyceride glucose index is a useful marker for predicting subclinical coronary artery disease in the absence of traditional risk factors. *Lipids in health and disease*. 2020;19:1-7.
201. Tian X, Zuo Y, Chen S, Liu Q, Tao B, Wu S, et al. Triglyceride–glucose index is associated with the risk of myocardial infarction: an 11-year prospective study in the Kailuan cohort. *Cardiovascular diabetology*. 2021;20(1):1-10.
202. Wang L, Cong H-l, Zhang J-x, Hu Y-c, Wei A, Zhang Y-y, et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):80.
203. Zhang Y, Ren L, Ren M, Yang H, Li K, Cong H, et al. Correlation between the Triglyceride–glucose Index and High Risk of cardiovascular disease: a cohort study of 102,061 subjects from Tianjin, China. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2021:2803-10.

204. Xu W, Zhao H, Han X, Liu J, Li H, Sun J, et al. Relationship between early-onset stroke and triglyceride-glucose index among young Chinese adults. *Lipids in Health and Disease*. 2023;22(1):1-11.
205. Танащян ММ, Антонова КВ, Раскуражев АА, Лагода ОВ, Шабалина АА, Романцова ТИ. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):17-24.
206. Yan F, Yan S, Wang J, Cui Y, Chen F, Fang F, et al. Association between triglyceride glucose index and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):1-16.
207. Lu Y-W, Chang C-C, Chou R-H, Tsai Y-L, Liu L-K, Chen L-K, et al. Gender difference in the association between TyG index and subclinical atherosclerosis: results from the I-Lan Longitudinal Aging Study. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):1-10.
208. Zhang Y, Ding X, Hua B, Liu Q, Gao H, Chen H, et al. High triglyceride-glucose index is associated with poor cardiovascular outcomes in nondiabetic patients with ACS with LDL-C below 1.8 mmol/L. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2022;29(2):268-81.
209. Emanuelsson F, Marott S, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Benn M. Impact of glucose level on micro-and macrovascular disease in the general population: a Mendelian randomization study. *Diabetes Care*. 2020;43(4):894-902.
210. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circulation research*. 2016;118(11):1808-29.
211. Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide S-i, et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation*. 2000;102(6):670-6.
212. Stringer DM, Zahradka P, Taylor CG. Glucose transporters: cellular links to hyperglycemia in insulin resistance and diabetes. *Nutrition Reviews*. 2015;73(3):140-54.
213. Yki-Järvinen H. Glucose toxicity. *Endocrine Reviews*. 1992;13(3):415-31.
214. Neuhauser HK. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005;366(9501):1922-3.
215. Ferrannini E, Barrett E, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *The Journal of clinical investigation*. 1983;72(5):1737-47.
216. Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney international*. 2015;87(3):497-9.
217. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(5):671-82.

218. Shin E, Ko KS, Rhee BD, Han J, Kim N. Different effects of prolonged β -adrenergic stimulation on heart and cerebral artery. Integrative Medicine Research. 2014;3(4):204-10.

