



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE TIP  
FAKÜLTESİ NROLOğİ ANA BİLİM DALI VE  
GÜLHANE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**NROLOğİ KLİNİğİ**

**ATRİYAL FİBRİLASYON DIşI MİKROEMBOLİ  
KAYNAKLARININ ARAşTIRILMASINDA KAROTİS  
PLAK VE DARLIKLARININ ROLÜ**

**Dr. Uğur Burak şİMşEK**

**TIPTA UZMANLIK TEğİ**

**ANKARA/2021**



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE TIP  
FAKÜLTESİ NROLOğİ ANA BİLİM DALI VE  
GÜLHANE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**NROLOğİ KLİNİğİ**

**ATRİYAL FİBRİLASYON DIşI MİKROEMBOLİ  
KAYNAKLARININ ARAşTIRILMASINDA KAROTİS  
PLAK VE DARLIKLARININ ROLÜ**

**Dr. Uğur Burak şİMşEK**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Fatih ZDAğ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2021**

## TEŞEKKÜR

Nöroloji eğitimime başladığım günden itibaren, sadece bilgi ve donanımı ile değil, hayatına ve çevresine gösterdiği etik değerler ile bundan sonraki yaşamımda da çok büyük etkileri olacak olan, eğitmen kişiliğini her daim hissettiğim tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. M. Fatih ÖZDAĞ'a en derin sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Eğitim sürecimin 4 yılını geçirdiğim Sultan 2.Abdülhamid Han EAH'daki hocalarım Prof. Dr. R. Erdem TOĞROL, Doç. Dr. M. Güney ŞENOL, Doç. Dr. M. Mert ATMACA ve tüm uzman hekimlere,

Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde başladığım tıp hayatımda, uzmanlık tezimi yine bu çatı altında yapmamı sağlayan hocalarım Prof. Dr. Ömer KARADAŞ, Prof. Dr. Zeki ODABAŞI ve tıp dışında da çok şeyler paylaştığım değerli abilerim Doç. Dr. A. Rıza SONKAYA, Doç. Dr. Bilgin ÖZTÜRK, Doç. Dr. Serkan DEMİR ve Uzm. Dr. Ercan KÖSE'ye,

Kendisiyle çok az çalışma fırsatı bulsak da beni kendisinden ayrı görmeyip her konuda destek olan, yol gösteren, manevi desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Mustafa KARAOĞLAN abime,

Asistanlık süresi boyunca iyi bir çalışma ortamında çalışmamı sağlayan ve hayatın her yönünü paylaştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitiminde beraber çalışmaktan keyif aldığım ve mesleki gelişimime çok büyük katkıları olan tüm hemşire arkadaşlarıma, hastane personeline ve eğitim sürecim boyunca rotasyon eğitimi aldığım tüm kliniklere ve değerli hocalarıma,

Askeri tıbbiyeye girmemi en çok isteyen, bugün yaşasaydı en mutlu olacak insan olan, hayat rehberim rahmetli babam Orhan ŞİMŞEK'e, çocukları için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve çocuklarını kendinden bile önce gören değerli annem Nurhane ŞİMŞEK'e, her zaman desteğini hissettiğim ablam Ferah ŞİMŞEK'e, asistanlık eğitimimin zor zamanlarında dahi hayata karşı pozitif duygularını benden esirgemeyen müstakbel eşim Duygu KARABULUT'a teşekkürü borç bilirim.

## KISALTMALAR

|               |                                                   |
|---------------|---------------------------------------------------|
| <b>AHA</b>    | : American Heart Association                      |
| <b>ASA</b>    | : American Stroke Association                     |
| <b>ACAS</b>   | : Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study      |
| <b>BA</b>     | : Baziler Arter                                   |
| <b>BT</b>     | : Bilgisayarlı Tomografi                          |
| <b>BTA</b>    | : Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi              |
| <b>CAS</b>    | : Carotid Arter Stenting                          |
| <b>CEA</b>    | : Carotid Endarterectomy                          |
| <b>ECST</b>   | : European Carotid Surgery Trial                  |
| <b>ESVS</b>   | : European Society for Vascular Surgery           |
| <b>ICA</b>    | : Internal Karotis Arter                          |
| <b>KAS</b>    | : Karotis Arter Stentleme                         |
| <b>KEA</b>    | : Karotis Endarterektomi                          |
| <b>NASCET</b> | : North American Symptomatic Endarterectomy Trial |
| <b>MES</b>    | : Microembolic Signal                             |
| <b>MCA</b>    | : Medial Serebral Arter                           |
| <b>MRA</b>    | : Manyetik Rezonans Anjiyografi                   |
| <b>MRG</b>    | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                   |
| <b>PCA</b>    | : Posterior Serebral Arter                        |
| <b>SVH</b>    | : Serebrovasküler Hastalık                        |
| <b>TCD</b>    | : Transkranyal Doppler Ultrasonografi             |
| <b>US</b>     | : Ultrasonografi                                  |
| <b>VA</b>     | : Vertebral Arter                                 |

# İÇİNDEKİLER

|                                                            |      |
|------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                             | i    |
| KISALTMALAR .....                                          | ii   |
| İÇİNDEKİLER .....                                          | iii  |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                                        | v    |
| TABLO LİSTESİ .....                                        | vi   |
| ÖZET .....                                                 | viii |
| ABSTRACT .....                                             | ix   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                     | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                    | 3    |
| 2.1. İNME TANIMI .....                                     | 3    |
| 2.2. İSKEMİK İNME PATOFİZYOLOJİSİ .....                    | 3    |
| 2.3. İSKEMİK İNMEDE SINIFLANDIRMALAR .....                 | 5    |
| 2.3.1. Bamford Klinik Sınıflaması .....                    | 5    |
| 2.3.2. TOAST, CCS ve ASCO Etiyolojik Sınıflaması .....     | 5    |
| 2.4. İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ .....                  | 7    |
| 2.4.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri .....              | 7    |
| 2.4.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri .....              | 8    |
| 2.5. SEREBRAL VASKÜLER ANATOMİ .....                       | 13   |
| 2.5.1. İnternal Karotis Arter (ICA) .....                  | 14   |
| 2.5.2. Anterior Serebral Arter (ACA) .....                 | 15   |
| 2.5.3. Medial Serebral Arter (MCA) .....                   | 16   |
| 2.5.4. Vertebral Arter (VA) .....                          | 17   |
| 2.5.5. Baziler Arter (BA) .....                            | 17   |
| 2.5.6. Willis Poligonu .....                               | 18   |
| 2.6. KAROTİS ARTER STENOZUNA BAĞLI KLİNİK BULGULAR .....   | 19   |
| 2.7. KAROTİS ARTER STENOZUNDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ ..... | 21   |
| 2.7.1. Ultrasonografi (US) .....                           | 21   |
| 2.7.2. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) .....           | 24   |
| 2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi .....            | 24   |

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 2.7.4. Konvansiyonel anjiyografi .....                                | 25 |
| 2.8. KAROTİS ARTER STENOZLARINDA TEDAVİ<br>MODALİTELERİ .....         | 26 |
| 2.9. TRANSKRANİAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ VE KLİNİK<br>KULLANIMI ..... | 30 |
| 2.9.1. Transkranial Doppler Ultrasonografi .....                      | 30 |
| 2.9.2. TCD Klinik Kullanımı .....                                     | 32 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                              | 38 |
| 4. BULGULAR .....                                                     | 40 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                     | 57 |
| 6. SONUÇ .....                                                        | 61 |
| 7. ÇIKAR ÇATIŞMASI .....                                              | 62 |
| 8. KAYNAKLAR .....                                                    | 63 |
| 9. ÖZGEÇMİŞ .....                                                     | 73 |
| 10. EKLER .....                                                       | 76 |
| EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU .....                                     | 76 |
| EK 2. ETİK KURUL KARARI .....                                         | 85 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                  |                                                                                                                                   |    |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b>  | Serebral vasküler anatomi .....                                                                                                   | 14 |
| <b>Şekil 2.</b>  | NASCET ve ECST darlık oranı hesaplama.....                                                                                        | 26 |
| <b>Şekil 3.</b>  | Transkranial doppler inceleme alanları .....                                                                                      | 31 |
| <b>Şekil 4.</b>  | Çalışmaya dahil edilen hastada görülen MES örneği.....                                                                            | 37 |
| <b>Şekil 5.</b>  | Araştırma Kapsamındaki Hastaların Semptomatik Stenozlarının<br>Özelliklerine Yönelik Bulgular .....                               | 43 |
| <b>Şekil 6.</b>  | Araştırma Kapsamındaki Hastaların Asemptomatik Karotis<br>Stenozlarının Özelliklerine Yönelik Bulgular .....                      | 44 |
| <b>Şekil 7.</b>  | Semptomatik Darlıklarda MES Sayılarının Stenoz Oranları<br>Açısından Değerlendirilmesi .....                                      | 45 |
| <b>Şekil 8.</b>  | Semptomatik Darlıklarda MES Sayılarının Gray-Weale Plak<br>Sınıflandırması Açısından Değerlendirilmesi .....                      | 46 |
| <b>Şekil 9.</b>  | Araştırma Kapsamındaki Hastaların B12 Seviyelerinin<br>Semptomatik Darlık MES Sayısı Açısından Değerlendirilmesi.....             | 48 |
| <b>Şekil 10.</b> | Semptomatik Karotis Darlık MES Sayılarının Ek Hastalık Sayıları<br>Açısından Değerlendirilmesi .....                              | 49 |
| <b>Şekil 11.</b> | Semptomatik Karotis Darlık MES Sayılarının Antiagregan<br>Kullanım Durumu Açısından Değerlendirilmesi.....                        | 51 |
| <b>Şekil 12.</b> | Semptomatik Darlık MES Sayılarının Statin Kullanım Durumu<br>Açısından Değerlendirilmesi .....                                    | 52 |
| <b>Şekil 13.</b> | Asemptomatik Darlıklarda MES Sayılarının Stenoz Yüzdeleri<br>Açısından Değerlendirilmesi .....                                    | 53 |
| <b>Şekil 14.</b> | Asemptomatik Darlıklarda MES Sayılarının Gray-Weale Plak<br>Sınıflandırması Açısından Değerlendirilmesi .....                     | 54 |
| <b>Şekil 15.</b> | Araştırma Kapsamındaki Hastaların Laboratuvar Göstergelerinin<br>Asemptomatik Darlık MES Sayısı Açısından Değerlendirilmesi ..... | 55 |

## TABLO LİSTESİ

|                  |                                                                                                                                 |    |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Araştırma Kapsamında İncelenen Değişkenler .....                                                                                | 39 |
| <b>Tablo 2.</b>  | Hastaların Demografik Özelliklerine Yönelik Bulgular.....                                                                       | 40 |
| <b>Tablo 3.</b>  | Araştırma Kapsamındaki Hastaların Laboratuvar Göstergelerine<br>Yönelik Bulgular .....                                          | 40 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Araştırma Kapsamındaki Hastaların Sigara Kullanım Durumlarına<br>Yönelik Bulgular .....                                         | 41 |
| <b>Tablo 5.</b>  | Araştırma Kapsamındaki Hastaların Antiagregan Kullanımına<br>Yönelik Bulgular .....                                             | 41 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Araştırma Kapsamındaki Hastaların Ek Hastalıklarının Dağılımına<br>Yönelik Bulgular .....                                       | 42 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Araştırma Kapsamındaki Hastaların Semptomatik Karotis<br>Stenozlarının Özelliklerine Yönelik Bulgular .....                     | 42 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Araştırma Kapsamındaki Hastaların Asemptomatik Stenozlarının<br>Özelliklerine Yönelik Bulgular.....                             | 44 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Semptomatik Karotis Darlıklarında MES Sayılarının Darlık<br>Yüzdeleri Açısından Değerlendirilmesi .....                         | 45 |
| <b>Tablo 10.</b> | Semptomatik Darlıklarda MES Sayılarının Gray-Weale Plak<br>Sınıflandırması Açısından Değerlendirilmesi .....                    | 46 |
| <b>Tablo 11.</b> | Araştırma Kapsamındaki Hastaların Laboratuvar Göstergelerinin<br>Semptomatik Darlık MES Sayısı Açısından Değerlendirilmesi..... | 47 |
| <b>Tablo 12.</b> | Semptomatik Karotis Darlık MES Sayılarının Sigara Tüketim<br>Miktarı Açısından Değerlendirilmesi .....                          | 48 |
| <b>Tablo 13.</b> | Semptomatik Darlık MES Sayılarının Ek Hastalık Sayıları<br>Açısından Değerlendirilmesi .....                                    | 49 |
| <b>Tablo 14.</b> | Semptomatik Darlık MES Sayılarının Antiagregan Kullanım<br>Durumu Açısından Değerlendirilmesi.....                              | 50 |
| <b>Tablo 15.</b> | Semptomatik Karotis Darlık MES Sayılarının Statin Kullanım<br>Durumu Açısından Değerlendirilmesi.....                           | 51 |
| <b>Tablo 16.</b> | Asemptomatik Darlıklarda MES Sayılarının Darlık Yüzdeleri<br>Açısından Değerlendirilmesi .....                                  | 52 |

|                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 17.</b> Aseptomatik Karotis Darlıklarında MES Sayılarının Gray-Weale Plak Sınıflandırması Açısından Değerlendirilmesi .....           | 53 |
| <b>Tablo 18.</b> Araştırma Kapsamındaki Hastaların Laboratuvar Göstergelerinin Aseptomatik Darlık MES Sayısı Açısından Değerlendirilmesi ..... | 54 |
| <b>Tablo 19.</b> Aseptomatik Karotis Darlık MES Sayılarının Sigara Tüketim Miktarı Açısından Değerlendirilmesi .....                           | 55 |
| <b>Tablo 20.</b> Aseptomatik Karotis Darlık MES Sayılarının Ek Hastalık Sayıları Açısından Değerlendirilmesi.....                              | 56 |



## ÖZET

**Amaç:** Mikroembolik sinyaller (MES), Transkranial doppler ultrasonografi (TCD) ile saptanabilen ve inme için risk faktörü olan belirteçlerdir. Çalışmamızın amacı, MES sayısı ile karotis darlık oranı ve plak yapısı arasındaki ilişkiyi göstermektir.

**Gereç ve yöntem:** Araştırmaya Sultan 2.Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi aciline başvuran ve inme tanısı ile yatırılan 95 hasta dahil edilmiştir. Yüksek riskli kardiyak hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların detaylı anamnezleri, risk faktörleri, medikal tedavileri kayıt altına alınarak TCD ile mikroemboli dedeksiyonu yapılmış olup; TCD’de mikroemboli sayısı, bir bölgede yapılan yarım saatlik, ardışık 2 izlem sonucu ortalaması alınarak elde edilmiştir. Hastaların karotis darlık oranları bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) çekilerek North American Symptomatic Endarterectomy Trial (NASCET) sınıflamasına göre, plak yapısı ise karotis ultrasonografi Gray-Weale skalasına göre belirlenmiştir.

**Bulgular:** Semptomatik karotis stenozu olan 95 hastanın MES sayıları; %47,4’ünde (n=45) MES tespit edilmezken, %35,8’inde (n=34) 1-2 arası MES, %8,4’ünde (n=8) 3-4 arası MES ve %8,4’ünde (n=8) ise 5 ve üstü MES tespit edilmiştir. Elde edilen MES’lerle karotis stenozu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001).

Plak tipine göre ise; Tip-4 semptomatik darlıkların %68,2’sinde (n=15) MES yokken, Tip-1 darlıklarda bu oran sadece %15’tir (n=3). Ayrıca Tip-1 semptomatik darlıkların %20’sinde (n=4) 3-4 arası ve %30’unda (n=6) 5 ve üstü MES tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre plak tipi ile MES bulunması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001).

**Sonuç:** TCD, kolay uygulanabilen, non- invaziv görüntüleme tekniğidir ve TCD ile saptanabilen MES’ler inme için risk faktörüdür. MES’ler ile karotis stenoz oranı ve plak tipi heterojenitesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Anahtar kelimeler:** Mikroembolik Sinyal, Transkranial Doppler, Karotis Stenoz, Plak Morfolojisi

## ABSTRACT

**Aim:** Microembolic signals (MES) are markers that can be detected by Transcranial Doppler Ultrasonography (TCD) and are risk factors for stroke. The aim of our study is to show the relationship between the number of MES and the rate of carotid stenosis and plaque morphology.

**Materials and Methods:** 95 patients who applied to the emergency department of Sultan 2.Abdülhamid Han Training and Research Hospital and were hospitalized with the diagnosis of stroke were included in the study. Those with high-risk cardiac disease were excluded from the study. The detailed anamnesis, risk factors and medical treatments of the patients were recorded and microemboli detection was performed with TCD. The number of microemboli in TCD was obtained by averaging the results of 2 consecutive half-hour follow-ups in a region. Carotid stenosis rates of the patients were determined by computed tomography angiography (CTA) according to the North American Symptomatic Endarterectomy Trial (NASCET) classification, and the plaque morphology was determined according to the Gray-Weale scale of carotid ultrasonography.

**Result:** MES numbers of 95 patients with symptomatic carotid stenosis; while MES was not detected in 47.4% (n=45); 35.8% (n=34) had 1-2 MES, 8.4% (n=8) had 3-4 MES and 8.4% (n=8) 5 or more MES were detected. The relationship between the MES obtained and carotid stenosis was statistically significant ( $p<0.001$ ).

According to the type of plaque; while there is no MES in 68.2% (n=15) of Type-4 symptomatic stenosis, this rate is only 15% (n=3) in Type-1 stenosis. In addition, 20% (n=4) of Type-1 symptomatic stenosis had MES between 3-4 and 30% (n=6) of 5 or more MES. According to these results, the relationship between plaque type and the presence of MES is statistically significant ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** TCD is an easy-to-apply, non-invasive imaging technique, and MES detectable by TCD are risk factors for stroke. The relationship between MES and carotid stenosis rate and plaque type heterogeneity is statistically significant.

**Key Words:** Microembolic Signal, Transcranial Doppler, Carotid Stenosis, Plaque Morphology

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar, tüm dünyada ölümlerin yaklaşık %11.8'ini oluşturmakta olup, %14.8'ini oluşturan koroner arter hastalıklarından sonra ikinci sıradadır (1). Türkiye'de de serebrovasküler hastalıklar, ölüm nedenleri içerisinde ikinci sırada olup, inme insidansı 177/100.000 ve prevalansı 254/100.000 olarak bildirilmektedir (2). Dünyada tüm inmelerin %87 sini iskemik inme, %10 ununu intraserebral ve %3 ünü subaraknoid kanamalar oluşturmaktadır (3). Yaş arttıkça inme prevelansı artış göstermektedir (4). İnme erkeklerde daha fazla görülmekle birlikte, ileri yaşlarda kadınlarda sıklığı artmaktadır. 55-75 yaş aralığında, kadınlarda yaşam boyu inme riski %20 olup erkeklerde bu oran %14-17'dir (5). İnme riskinin etnik farklılıklara bağlı değiştiği bilinmektedir. ABD'de inme prevelansı beyazlarda %2,3, siyahilerde %3,4, yerlilerde %5,8 ve Asya ırkında %2 olarak bildirilmektedir. (6) Son yıllarda akut inmede uygulanan tromboliz ve mekanik trombektomi gibi tedavilerle ciddi başarılar elde edilmiş olsa da inmede değiştirebilir risk faktörleri belirlenip birincil koruma sağlanması, halen en etkili yöntem olmayı sürdürmektedir. Karotis stenozu da inme için risk faktörlerinden birisidir ve görüntüleme yöntemleriyle kolaylıkla tanınabilir.

Karotis stenozu, semptomatik veya asemptomatik olarak sınıflandırılan kronik aterosklerotik bir değişimdir. Bu sınıflandırmaya göre çeşitli çalışmalar yapılmış ve tedavi modaliteleri belirlenmeye çalışılmıştır. North American Symptomatic Endarterectomy Trial (NASCET) ve European Carotid Surgery Trial (ECST) çalışmalarında semptomatik karotis stenozu olan hastalarda, medikal tedavi ve endarterektomi karşılaştırılmıştır. Endarterektomi yapılan grupta; 5 yıllık mutlak risk azalması; yüzde 70 ve üstü darlık olanlarda %16, yüzde 50-69 olan grupta %4.6 bulunmuştur (7,8,9). 2010 yılında yayınlanan Carotid Revascularization Endarterectomy versus Standing (CREST) çalışmasında endarterektomi ve karotis stentleme karşılaştırılmış ve sonuçlar birbirine üstün bulunmamıştır(10). Asemptomatik karotis stenozlarında inme riskinin, darlık oranı %75'ten az olanlarda yılda %1.3, %75'ten fazla olanlarda %2-2.5 arasında olduğu çalışmalarla gösterilmiştir(11). 1995 yılındaki Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) ve 2004 yılındaki Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)

alışmalarında asemptomatik karotis darlığı olan hastalarda medikal tedavi ve endarterektomi karşılaştırılmıştır. Sonuçta; %60 üstü asemptomatik darlıklarda endarterektomi, medikal tedaviye üstün bulunmuş olup, ACAS çalışmasında endarterektomi yapılan tarafta yıllık inme riski %1.5 olarak bulunmuştur (13,14). Fakat bu fayda için de hastaların perioperatif riskinin %3'ün altında olması gerektiği belirtilmiştir ve güncel medikal tedavilerle asemptomatik karotis stenozunun yıllık inme riski yüzde 1'den az olduğu gösterilmiştir (15,16). Bu farklılıklar nedeniyle net bir karara varılamadığından hasta seçiminde bazı ek bulgular aranmasının doğru olacağı savunulmuştur. Bunlar; transkranyal doppler ultrasonografi (TCD) ile mikroemboli (MES) aranması, doppler ultrasonografi ile instabil karotis plağın saptanması, serebral kan akımı rezervinin belirlenmesi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile intraplak kanamanın araştırılması, beyin bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRG ile sessiz embolik enfarktların araştırılması, asemptomatik karotis stenozu derecesinin progresyonun saptanması olarak düşünülmüştür (16). TCD'de MES bulunan hastaların yıllık inme riskinin %1'den %15'e kadar arttığı gösterilmiştir (17).

TCD, kranyumda kemik yapının ince olduğu alanlardan, intrakranial damarlardaki kan akımının incelenmesini sağlayan, ucuz, tekrarlanabilir, invaziv olmayan ve yatak başında uygulanabilen bir tetkiktir. Birçok kullanım alanı olmakla birlikte, MES saptanması için de kullanılabilir. (18) Ortalama 50-55 mm derinlikte, 2 MHz prob ile her iki MCA'dan geçen mikroembolik sinyaller, en az yarım saat süreli çekim ile tespit edilebilmektedir. Bulunan MES'lerin, karotis stenozu derecesi ve plak tipi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (19).

MES'lerin, yapılan çalışmalarla inme riskini artırdığı gösterilmiştir ancak oluşumdaki esas faktörlerin ne olduğu konusunda yeni çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir. Çalışmamızda geçirilmiş minör serebrovasküler hastalık (SVH) ya da geçici iskemik inme tanısı alan hastaların dermografik özellikleri, risk faktörleri, aldıkları medikal tedavi, ek hastalıkları, karotis stenozu darlık ve plak yapıları not edildi ve daha sonra 2 kere yarım saat süreyle semptomatik ve asemptomatik tarafta mikroemboli dedeksiyonu yapılarak, öncelikle karotis stenoz ve plak yapıları ile MES sayıları arasındaki ilişkinin görülmesi hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İNME TANIMI

Dünya Sağlık Örgütü son tanımlamasına göre inme; serebral, spinal kord veya retinada, fokal infarkt veya hemoraji (BT/MRG veya otopside saptanan) sonucu ani gelişen, fokal nörolojik fonksiyon bozukluğu yaratan, 24 saat veya daha uzun, ölümle sonuçlanabilen klinik durumdur (20). 2013 ASA/AHA rehberinde inme; iskemik inme, sessiz iskemik enfarkt, intraserebral hemorajik inme, sessiz serebral hemoraji, subaraknoid kanama, venöz sinüs trombozu nedenli inmeler ve diğer inmeler halinde gruplanmıştır.

- İskemik inme: Nörolojik fonksiyon bozukluğuna yol açan ve görüntüleme veya patolojik değerlendirme ile kanıtlanabilen, damarsal dağılım alanına uyan serebral, spinal kord veya retinal iskemik hasarlanmadır.
- Sessiz SSS enfarkları: Akut nörolojik bozukluğa neden olmadan görüntüleme veya patolojik olarak ispatlanan lezyonlardır.
- İntraserebral hemorajik inme: Travma olmadan parankim veya ventriküllerde biriken fokal kanama alanlarından dolayı ortaya çıkan nörolojik bozukluktur.
- Subaraknoid kanamaya bağlı inme: Travma olmadan subaraknoid aralığa kanama olması nedeniyle hızlı gelişen nörolojik disfonksiyondur.
- Sessiz serebral hemoraji: Akut nörolojik fonksiyon bozukluğu yaratmadan parankim veya ventriküllerde biriken fokal kanamalardır.
- Serebral venöz tromboza bağlı inme: Beyin, omurilik veya retinada serebral venlerde oluşan tromboz nedeniyle enfarkt ve kanama nedeniyle oluşan inmelerdir.

### 2.2. İSKEMİK İNME PATOFİZYOLOJİSİ

Normal kortikal kan akımı yüz gram beyin dokusu için dakikada 50-60 ml seviyesindedir. Serebral kan akımındaki farklılıklar genelde bölgesel serebrovasküler dirençteki değişimlere bağlıdır. Beyne gelen kan akımı belirli sınırlar içinde kan

basıncı değişikliklerine rağmen sabit tutulur. Bu mekanizmaya serebral otoreğulasyon denir. Serebral otoreğulasyon ortalama arteryal basıncın 70-160 mmHg arasındaki değişikliklerinde işler, bu limitleri aşan hipotansiyon ve hipertansiyonda yetersiz kalır (21).

Beyin dokusunun iskekiye toleransı çok sınırlıdır. Beyni besleyen bütün damarlarda kan akımı kesildiğinde, iskekiye duyarlı alanlarda 6-8 dakika içerisinde kalıcı hasar meydana gelir. Beyni besleyen damarlardan birinin tıkanması ile oluşan fokal iskemide ise kalıcı hasar saatler hatta günler içerisinde oluşur. Bu durum, tıkanan damarın beslediği saha içerisindeki tüm bölgelerde, beyin kan akımının aynı derecede azalmadığını gösterir. İnsan beyinde bir damar tıkanđıęı zaman, sınırlı bir bölgede kan akımı kritik seviyenin altına düşer ve doku nekrozu gelişir. Bu alan iskemik çekirdek olarak adlandırılır. İskemik çekirdeği çevreleyen bölgelerden periferik doğru gidildikçe artış gösteren ve kollateral damar sistemleri tarafından beslenen farklı kan akımı kuşakları mevcuttur. İskemik stres altındaki bu alanlarda henüz infarkt meydana gelmemiştir. Ancak, eğer iskemik durum düzeltilmez ise, bu bölgelerin zaman içerisinde nekroza gitme olasılığı vardır. Kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı beyin bölgesine kurtarılabılır doku (penumbra) adı verilir ve bu doku günümüzde tedavi yaklaşımlarının temel hedefini oluşturur.

Beyin kan akımı normalin %20'sinden daha fazla azaldığı zaman beyin dokusundaki ATP hızla tükenir, anoksik depolarizasyon dalgaları ortaya çıkar ve hücre içi kalsiyum miktarı artar. Kalsiyum; proteaz, kinaz, endonükleaz ve fosfolipaz gibi birçok katabolik enzimin aktivasyonuna neden olurken, mitokondriyumlarda şişme ve fonksiyon bozukluğuna da yol açarak hücrenin enerji kaynağını bozar. Ayrıca oluşan serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit ve peroksinitrit de çeşitli yollarla apoptotik ve nekrotik hücre ölümüne katkıda bulunur.

## **2.3. İSKEMİK İNMEDE SINIFLANDIRMALAR**

### **2.3.1. Bamford Klinik Sınıflaması**

İskemik inme patofizyolojisinde pek çok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörlerin anlaşılabilmesi ve tedavi sürecinde algoritma oluşabilmesi adına sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur. Bamford ve arkadaşları 1991 yılında hastaların klinik bulgularını esas alarak şu sınıflamayı yapmışlardır (22).

1. Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)
  2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)
  3. Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)
  4. Laküner infarktları (LACI)
- Total anterior sirkülasyon infarktı (TACI): Yüksek kortikal disfonksiyonu (disfazi, vizospasyal bozukluk), homonim görme alanı bozuklukları, yüz, kol ve bacağın en az ikisinde motor ve/veya duysal bulguların bir arada bulunmasıdır. Bilinç bozukluğu sebebiyle yüksek kortikal işlevler ve görme alanı muayene edilemiyorsa tek bir bozukluk değerlendirilir.
  - Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI): Üç TACI bileşeninden ikisi veya tek başına yüksek kortikal işlev fonksiyon bozukluğu ya da daha sınırlı kontralateral motor/duysal eksikliğin (bir kola ya da yüz ve ele sınırlı) varlığını içerir.
  - Posterior sirkülasyon infarktı (POCI): Beyin sapı ve/veya serebellum etkilenimi gösteren bulgular ve/veya homonim hemianopsinin bulunmasını içerir.
  - Laküner infarkt (LACI): Saf motor inme, saf duysal inme, sensörimotor inme, ataksik hemiparezi, dizatri-becereksiz el sendromunu içerir.

### **2.3.2. TOAST, CCS ve ASCO Etiyolojik Sınıflaması**

Bamford sınıflamasının klinik göz önünde bulundurularak yapılmasından sonra, etiyolojinin de eklenmesi gerektiği düşünülerek 1993 yılında Trial of Org

10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflaması yapılmıştır (23). Sınıflama şu alt basamaklardan oluşur.

1. Geniş arter ateroskleroza (Tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu (Lakün)
4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme
5. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme

TOAST sınıflaması, Bamford sınıflamasından sonra etiyoloji de içermesi nedeniyle çok uzun süre kullanılmıştır ancak son zamanlarda bazı kısıtlılıklar içerdiği fark edilmiştir. Bu sisteme göre birden fazla etiyolojik neden bulunan inme hastaları ‘iki veya daha fazla sebep veya sınıflandırılmayanlar’ grubuna dahil edilmektedir. Buradaki amaç, diğer etiyolojik sınıflandırmaların daha doğru sonuç vermesini sağlamak olsa da, günümüzde gelişen tanı yöntemleri ile birden fazla etiyoloji saptanması nedeniyle hastaların yarıya yakını bu gruba dahil edilmektedir (24). Ayrıca klinik pratikte herhangi bir etiyolojik neden bulunduğu tanısal araştırmalara devam edilmediğinden, etiyolojik alt tiplerin güvenliği ile ilgili problemler oluşmaktadır (26,27).

Causative Classification of Stroke System (CCS), TOAST sınıflamasında bahsedilen kısıtlamaları azaltmak için kullanılmaya başlanmıştır. Ana amaç ‘sınıflandırılmayan’ ve ‘yetersiz araştırma’ kategorilerini azaltmak ve daha yüksek bir güvenliğe ulaşmaktır. Bu istekle CCS iyi tanımlanmış, rahatlıkla tekrarnabilir ve bütünüyle kanıta dayalı bir sistem oluşturur. CCS, güncel tanısal inme değerlendirmesinde kullanılan en ileri teknolojileri (difüzyon ağırlıklı görüntüleme, perfüzyon ağırlıklı görüntüleme, ekstra ve intrakranial arterlerin BT ve MR anjiyosu, transtorasik ve transözafageal ekokardiyo ve Holter) kullanır. Bu nedenle, bu sınıflamanın güvenilirliği birçok çalışmada test edilmiş ve yüksek olarak değerlendirilmiştir (24). CCS sınıflamasında, ana alt tipler nedensel kanıtın yüzdesine göre üç derecede tanımlanır: “Kesin”, “muhtemel” ve “mümkün”. Nedensel kanıtın ağırlığı, her bir nedenle ilişkilendirilen primer inme riski tahminlerine göre belirlenir. Bu risk tahminleri kullanılarak farklı inme etiyolojileri büyükten küçüğe sıralanır ve böylece en olası inme nedeni bulunmaya çalışılır (27).

Bu iki sınıflandırmadan farklı olarak daha sonra ASCO (Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, and Other uncommon causes) sınıflaması doğmuştur. İngilizce ‘aterotromboz, küçük damar hastalığı, kardiyak hastalıklar ve diğer yaygın olmayan hastalıklar’ dan oluşmuştur (28). ASCO sisteminin en önemli özelliği alt tipleri tanısal değerlendirmenin kalitesine göre derecelendirmesidir ancak güvenilirliği henüz bilinmediğinden çok tercih edilmemektedir.

## **2.4. İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ**

Son dönemde akut inme tedavisinde anlamlı bir ilerleme kaydedilmiş olsa da en etkili tedavi yöntemi halen inmeden koruyucu tedavi yaklaşımıdır. İnme yükünün dünyada artış göstermesi ile yeni çalışmalar yapılmış ve yeni risk faktörleri tanımlanmıştır. İnme risk faktörleri ana olarak değiştirilebilir ve değiştirilemeyen olarak iki ana grupta toplanır (29).

### **2.4.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri**

- Yaş: Yaş ilerledikçe inme riski her iki cinsiyet için de artış göstermektedir. 55 yaşında sonra inme riski her 10 yılda bir 2 kat artmaktadır (30).
- Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlarda daha fazla görülmesine karşın, 35-44 yaş arası ve 85 yaş üstü kadınlar inme insidansı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Gebelik, post partum dönem ve oral kontraseptif kullanımı, 35-44 yaş aralığında kadınlardaki artmış inme riskini açıklamaktadır. Aynı şekilde, erkeklerde beklenen ortalama ömrün kısa olması, 85 yaş üstü kadınlarda inme insidansının erkeklerden daha fazla olmasını açıklamaktadır (31).
- Irk: Her yaş aralığında inme insidansı siyah ırkta 2 kat daha yüksektir ve inme ile ilişkili ölüm oranı da yüksektir (32). Bunun nedeninin siyah ırkta hipertansiyon, diyabetes mellitus ve obezite gibi risk faktörlerinin daha çok görülmesinin olabileceği düşünülmektedir (33). Asya kökenlilerde ise intraserebral hemoraji görülme oranının diğer ırklara göre 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (34).

- Genetik: Aile öyküsü olması inme riski %30 oranında arttırmaktadır. Tek yumurta ikizlerindeki inme riskinin çift yumurta ikizlerine göre 1.65 kat fazla olması inmede genetik faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir (35).
- Çok merkezli yürütülen genom çalışmasında kromozom 12q24'de ALDH2'ye yakın lokuslar genç yaşta görülen inme, kromozom 16q22'de ZFHX3 ve kromozom 4q25'de PITX2 geni kardiyembolik inme, kromozom 7p21'de HDAC9 geni ve kromozom 1p13.2'de TSPAN2 genine yakın lokuslar büyük damar hastalığı ve kromozom 6p25'de FOXF2 genine yakın bölgeler küçük damar hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). Bu çalışma sonrasında yeni gen lokusları tanımlanmaya devam edilmiş ve gelecekte yeni tedavi yöntemlerine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (37).

#### **2.4.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri**

- Hipertansiyon: Hipertansiyon toplumda prevalansı yüksek olan, hem iskemik inme hem de hemorajik inme için majör risk faktörüdür (38). Endotel fonksiyon bozukluğuna yol açarak ve endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini artırarak ateroskleroz oluşumuna neden olur (39). Kan basıncı yükseldikçe inme riski artmaktadır. Özellikle kan basıncının >160/90mm Hg olması inme riskini yaklaşık 3 kat artırmaktadır (40). Antihipertansif tedaviyle sistolik kan basıncında 10 mmHg, diastolikte 5mmHg düşüş sağlanması inme riskini %41 azaltmaktadır. Ortalama sistolik kan basıncının 16mm Hg düşürülmesi inmeye bağlı ölümlerini ciddi oranda azalttığı gösterilmiştir (41). İnme riskini azaltmada kan basıncını etkili düşürmenin yararı birçok çalışma ile gösterilmiştir (44,45,46). Sistolik kan basıncını 130mm Hg altına düşürmek inme rekürrensini %20 oranında azaltmaktadır (45). Diyabeti olan hastalarda kan basıncının <120/80mm Hg olması ömür boyu inme riskini %50 düşürmektedir (46,48).
- Diyabetes Mellitus (DM): Diyabetes mellituslu hastalarda hiperglisemi nedeniyle glukozun biriken metabolitleri oksijen radikallerine dönüşerek

endotel hasarına neden olur ve ateroskleroza eğilim artmıştır (47). DM tip 1, DM tip 2 ve prediyabet inme için majör risk faktörüdür ancak DM tip 2 çok daha fazladır ve olguların büyük kısmını oluşturur (48). Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalar, diyabetin inme için bir risk faktörü olduğunu ve inme riskini 1.4 ila 6 kat arasında artırdığını göstermiştir (49). DM, inme rekürrensi için de ayrı bir risk faktörüdür (50). DM, başlıca yaşam tarzı ile ilgili olduğu için hiperlipidemi, obezite ve HT ile birlikte görülme sıklığı artar ve bu da inme riskini artırır (51). Diyabeti olan kadınlarda inme riski, erkeklere göre %27 fazladır. Aynı şekilde kadınlarda fatal olma ihtimali erkeklere göre 2 kat fazladır (52). Diyabet süresindeki her bir yıl artış inme riskini %3 artırmakta olup, 10 yıl sonra inme riski 3 kat artmaktadır (53). Amerikan Diyabet Birliği tip 2 diyabetik hastalarda hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyinin %7'nin altında olmasını, gençlerde ise %6.5'in altında olmasını önermektedir (54).

- Dislipidemi: Serum kolesterol ve LDL (low density lipoprotein) düzeyinin yüksekliği iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür. Erkek cinsiyette yapılan prospektif çalışmada yüksek kolesterol düzeyi (240-270 mg/dl) iskemik inme riskinde artış gösterilmiştir (55). The US Women's Pooling Project çalışmasında 30-54 yaş arası kadınlar dahil edilmiş ve total kolesterolde her 1mmol/L'lik artışta fatal iskemik inmenin %25 arttığı gösterilmiştir (56).
- LDL-kolesterol ile yapılan çalışmalarda ateroskleroza ve inme riskini ciddi oranda artırdığı gösterilmiştir (59,60). Çalışmalarda statinlerin (3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörü) inme riskini %21-25 oranında azalttığı gösterilmiştir(61,62).
- Geçirilmiş inme öyküsü olan hastalarda LDL hedefinin <70mg/dl olarak belirlenmesinin inme ve kardiyovasküler olayları azalttığı görülmüştür (61).
- Atriyal fibrilasyon(AF) ve diğer kardiyak sebepler: Kardiyoembolizm, tüm iskemik inmelerin %25-30' unu oluşturmaktadır(62). İleri yaşta en önemli kardiyoemboli kaynağı non-valvüler atriyal fibrilasyondur (NVAf). AF prevalansı yaşla birlikte artar; 50-59 yaş aralığında %1.5 görülürken, 80-

89 yaş aralığında %23.5 görülmektedir (3). Tek başına AF olan hastalarda diğer risk faktörleri tedavi edilse bile risk 3-4 kat artmaktadır. (63) AF olan iskemik inmeli hastaların sadece %39'u 5 yıl yaşamaktadır ve rekürrens oranı %21'dir. 5 yılın sonunda yalnızca %21'i bağımsız yaşar haldedir. (64) NVAf'li hastalar CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (C: Konjestif kalp yetmezliği, H: Hipertansiyon, A: Yaş, D: Diabetes mellitus, S: geçirilmiş inme, Vasc: Vasküler hastalık) skorlamasına alınmalı ve uygun tedavi verilmelidir (65). AF'li hastalarda vitamin K antagonisti varfarinin, asetilsalisik asite orana inme riskini %65 e varan oranda azalttığı gösterilmiştir (66). Varfarinin klinik kullanımındaki zorluklar nedeniyle son dönemde kullanılmaya başlayan yeni kuşak oral antikoagülanların (YOAK), en az varfarin kadar etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (67). Tedavi kararı verilen hastalardaki kanama riski iyi belirlenmelidir. HAS-BLED (H: Hipertansiyon, A: Anormal böbrek ve karaciğer fonksiyonu, S: inme, B: Kanama öyküsü, L: Stabil olmayan INR, E: İleri yaş, D: İlaç veya alkol) skorlaması yapılarak uygun tedavi seçilmelidir (68).

Kalp yetmezliği olan hastalarda inme riskinin 3 kat arttığı gösterilmiştir. Bunun dışında dilate kardiyomiyopati, konjenital hastalıklar (PFO, ASD gibi) endokardit, prostetik kalp hastalıkları da inme riskini artırır (69).

- Obezite: Vücut kitle indeksinin 25-30 arasında olması aşırı kilolu, 30-40 arası obezite, 40'ın üzerinde olması morbid obezite olarak sınıflanmaktadır. Obezite, ateroskleroza yol açan, iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür (70). Aşırı kilolularda normal kilolulara göre inme riski %22 ve obezlerde %64 oranında artmaktadır (70). Obez hastalarda ayrıca inme için risk faktörü olan DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, AF, koroner arter hastalığı görülme sıklığı artar (3).
- Abdominal yağlanmanın, bu bölgede bulunan visceral yağ dokusundan subkutan yağ dokusuna göre çok daha fazla inflamatuvar sitokin salgılamasından dolayı daha tehlikeli olduğu gösterilmiştir. Bel/kalça oranındaki 0.1 ünitlik artış, iskemik inme riskini %16 artırmaktadır (71).

- Fiziksel inaktivite: Hareketsiz yaşam ve buna bağlı olarak gelişen hastalıklara bağlı ölüm ve sakatlık dünyadaki en önemli problemlerden biridir. Fiziksel olarak aktif olmak, haftada 4 saat ya da daha fazla süre ile düzenli orta yoğunlukta (yürüme, aerobik egzersiz gibi) veya tempolu (koşma, spor dalıyla ilgilenme gibi) aktiviteleri yapmak olarak tanımlanır (72). Yapılan çalışmaların meta-analiz sonuçları, fiziksel aktivitenin inmeye bağlı ölüm oranını %25-30 düşürdüğünü göstermiştir (73). Günde 4 saat ve üstünde sedanter yaşamının inme riskini %37 arttırdığı görülmüştür (74).
- Sigara: Sigara kullanımı iskemik inme riskini 2-4 kat artırır (75). Sigara içindeki kimyasallar, vasküler endotelya hasar ve inflamasyonu artırarak ateroskleroza ve hiperviskoziteye neden olur. İnme riski sigaranın bırakılmasından sonra hızla azalmaktadır (76).
- Aynı şekilde pasif sigara içiciliği de inme için risk faktörüdür. Bir çalışmada, yaşamın erken dönemlerinde pasif içiciliğe maruz kalan kişilerde, hiç etkilenmemiş insanlara göre inme riskinin %30 arttığı gösterilmiştir (77).
- Alkol: Alkol ile iskemik inme arasındaki ilişki 'J' harfi şeklinde olmaktadır ve tüketilen miktar ile değişmektedir. Az miktarda tüketenlerde (kadınlar için <12 gram alkol, erkekler için <24 gram alkol) iskemik inme riski azalırken, yüksek miktarlarda risk artmaktadır (29). Günde 60 gramdan fazla alkol tüketenlerde inme riskinin %62 arttığı gösterilmiştir (11).

Yüksek miktarda alkol tüketimi ayrıca inme için diğer risk faktörleri olan kardiyak aritmi, hipertansiyon ve hiperkoagülabileiteyi arttıracak iskemik ve hemorajik inme riskini artırır (78).

- Diyet ve beslenme: Diyetle yüksek miktarda tuz, şeker, şekerli içecek; az miktarda sebze, meyve tüketiminin artış inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (79). Kötü beslenme aynı zamanda hipertansiyon, AF, DM, hiperlipidemi gibi diğer risk faktörlerini de etkileyecektir.

Günlük 2300 mg'dan fazla sodyum tüketmenin inme riskini %23 artırmakta iken, potasyum alımındaki 1000 mg'lık artışın inme riskini %11 azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (82,83).

Günde 3 fincan çay tüketmenin inme riskini %24, bir fincan kahve tüketmenin %10 oranında azalttığı gösterilmiştir(34,84).

Akdeniz diyeti; yüksek miktarda zeytinyağı, kuruyemiş, sebze, meyve, tam tahıl, balık, tavuk, hafif miktarda alkol, az miktarda kırmızı et ve tatlıdan oluşmaktadır. Zeytinyağı, antiinflamatuvar, antioksidan, hemostatik faktörleri koruyucu etkiye sahiptir ve bu etkiyle inme riskini ve AF oranını azaltmaktadır (83).

- Kronik İnflamasyon: İnflamasyon, aterosklerotik plağın rüptüre olmasını kolaylaştırarak inme riskini artırmaktadır(29). İnflamasyon sırasında yükselen bir akut faz reaktanı olan C-reaktif proteinin (CRP) yüksek olmasının inme riskini 2-3 kat artırdığı gösterilmiştir (84). Kronik inflamatuvar hastalıklarda (sistemik otoimmün hastalıklar, romatoid artrit gibi) inme riski artmaktadır.

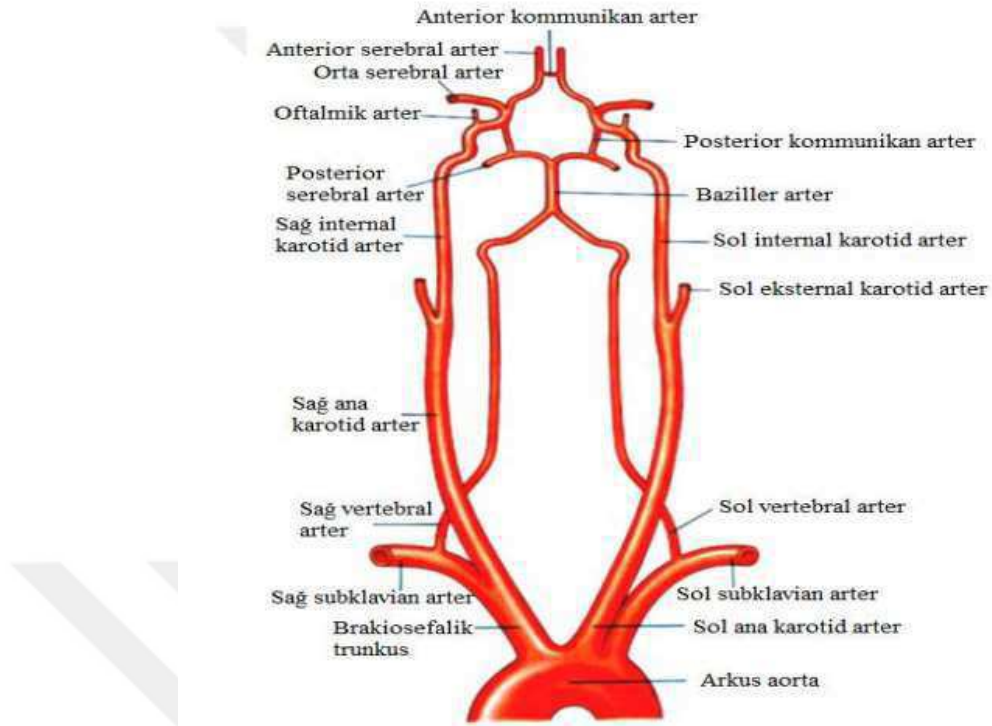
Hiperlipidemisi olmayan ama CRP düzeyi yüksek kişilerde rosuvastatin ile CRP düzeylerinin düşürülmesinin inme riskini azalttığı gösterilmiştir (85).

- Uykuda solunum bozuklukları: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku esnasında tekrarlayan apne/hipopne atakları ve bunun neden olduğu noktürnal desaturasyon ile karakterize bir hastalıktır. Bu süreç proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu, vasküler inflamasyona ve endotel disfonksiyona yol açar. OUAS'lı hastalarda inme insidansı normal popülasyona göre 2-3 kat artmıştır (86). Uyku sırasında olan bu ataklar, hipertansiyon, kardiyak aritmi gibi diğer risk faktörlerini de artırır. Ayrıca bu hastalarda DM, insülin direnci, obezite, metabolik sendrom gibi hastalıklar sık görülür. Nasal Continuous Positive Pressure (Ncpap), OUAS tedavisinde en etkili yöntemdir.
- Asemptomatik karotis stenozu: Asemptomatik karotis stenozu, son 6 ayda ipsilateral inme ya da geçici iskemik atak bulguları oluşturmeyen ya da yüzde 50'in altında olan darlıkları ifade etmek için kullanılır. Bu

hastalarda inme riskinin, darlık oranı %75'ten az olanlarda yılda %1,3, %75'ten fazla olanlarda %2-2,5 arasında olduğu gösterilmiştir. (11) Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) ve Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) çalışmalarında asemptomatik karotis darlığı olan hastalarda endarterektomi üstün bulunsa da, zamanla medikal tedavinin gelişmesi ile bu hastalarda girişimsel cerrahi için soru işaretleri doğmuştur (13,14). Güncel medikal tedavilerle asemptomatik karotis stenozunun yıllık inme riski yüzde 1'den azdır (15,16).

## **2.5. SEREBRAL VASKÜLER ANATOMİ**

Beyin, arkus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler aracılığıyla beslenir. Arkus aortadan 3 ana damar; trunkus brakiosefalikus, sol a. karotis kommunis (CCA) ve sol subklavyen arter ayrılır (Şekil 1). Sağda trunkus brakiosefalikus, sternoklavikuler eklem hizasında sağ CCA ve sağ subklavyen arter olarak ayrılır. Her iki CCA, troid kartilajın üst kontürü (C3-C5) seviyesinde; yüz, kafanın dış kısmı ve boynun büyük bölümünü besleyen a.karotis eksterna (ECA) ve beynin ön bölümü ve orbitanın dolaşımını sağlayan a.karotis interna (ICA) dallarına ayrılır. Bifurkasyon seviyesinde ICA ECA' in posterolateralinde iken servikal segmentin yukarı doğru çıkışı sırasında ICA ECA' in medialine geçer. İnfratentoriyal bölgede yer alan beyin sapı ve serebellum ile supratentoriyal talamus ve oksipital bölgenin beslenmesini ise subklavyen arterlerin vertebral arter (VA) dalları sağlar (87).



**Şekil 1.** Serebral vasküler anatomi (Drake L.D et al. Gray's Anatomi Atlası)

### 2.5.1. İnternal Karotis Arter (ICA)

Karotid kanal içinden geçerek orta kranial fossaya girer. Daha sonra karotid sifonunu yapan bu arter, kavernöz sinüs içinden geçerek durayı delip subaraknoid mesafede ilerler. IC, beynin yüzeyine optik kiyazmanın lateralinde çıkar ve iki terminal dalına ayrılır: ACA (anterior serebral arter) ve MCA (medial serebral arter). ICA bu seyrini sırası ile servikal, petrozal, kavernöz ve serebral (supraklinoid) segment olarak başlıca dört segmentte tamamlamış olur.

- Servikal segment: CCA' dan ayrıldıktan sonra karotid kanal içine kadar olan, ECA' dan farklı olarak dal vermeyen kısımdır.
- Petrozal segment: Temporal kemiğin petroz kısmı içindeki segmenttir. Timpanik bölgeyi besleyen karotikotimpanik ve pterigoid kanalı besleyen pterigoid arter dallarını verir.
- Kavernöz segment: Kavernöz segment ICA' in petröz apekte karotid kanaldan çıkışından itibaren başlar ve anterior klinoid proçese bitişik lokalizasyonda duranın meningeal yaprağını geçerek subaraknoid boşluğa geçişi ile sona erer. Üç dal verir.

Hipofizer arter: Nörohipofizi besler

Anterior meningeal arter: Anterior fossa tabanını besler.

Oftalmik arter: Optik sinir, retina, frontal ve etmoid sinüsler ve burun sırtını beslemekte olup eksternal karotis arterin dallarıyla anastomozu vardır. İCA kavernöz segment içinde 3., 4., 6. kranial sinirlerin ve 5. kranial sinirin oftalmik ve maksiller dallarıyla komşuluk gösterir.

- Serebral (Supraklinoid segment): ICA, anterior klinoid proçesin hemen yanında, durayı geçerek subaraknoid aralığa geçer. Bundan sonra anterior ve orta serebral arterlere ayrılmadan önce dallar verir.

Süperior hipofizer arter: Optik kiazma ve hipofiz anterior lobunu besler.

Posterior kommunikan arter: Kapsula interna'nın genu ve posterior bacağı, talamusun anterior kısmı, hipotalamus ve subtalamusu besler; okülomotor sinirin üzerinden ve arkasından geçerek posterior serebral arterle (PCA) anastamoz yapar.

Anterior koroidal arter: Optik traktus, lateral genikulat cisim, serebral pedinküller, kaudat nükleusun kuyruğu, pallidumun 2/3 mediali, unkus, amigdala, anterior hipokampal girus, lateral ventrikülün temporal boynuzu, koroid pleksusu besler.

### **2.5.2. Anterior Serebral Arter (ACA)**

Silviyan fissürün medial son kısmından çıkar, lateralde optik kiazma vardır. Optik sinir veya kiazmanın üzerinde ve medial olfaktor striatın altında anteromediale doğru interhemisferik fissüre girer, anterior kommunikan arter (ACoA) aracılığıyla karşı ACA ile birleşir. Bu birleşme iki karotis sistemi arasındaki anastamoz açısından önemlidir. Lamina terminalis önünde aşağıya doğru yönelenerek serebral hemisferler arasında longitudinal fissüre girer. Perikallosal dalları; vertebrobasiler sistemin uç dalı olan posterior serebral arter (PCA) dalları ile anastamoz yapar ve böylece ön ve arka sistemi ilişkisini sağlar. ACA' nın dalları:

- Medial striat arter (Heubner'in rekürren arteri): Bu arter ACoA'ye çok yakın olarak (proksimalinde veya distalinde) 1-3 adet küçük dal verir. Sulama alanları subkortikal olarak internal kapsülün anterior bacağı ve genu, kısmen kaudat nükleusun baş kısmı, globus pallidum ve rostral putamen; kortikal olarak da girus rektus ve orbitofrontal korteksin posterior kısımlarıdır.
- Medial orbitofrontal arter: Beslediği alan, frontal lobun orbital girusları ve septal alanlar olup ACoA distalinden ayrılır.
- Frontopolar arter: Korpus kallozum genu düzeyinden ayrılır. Frontal polun beslenmesini sağlar.
- Kallazomarjinal arter: ACA'nın ana dalıdır. Süperior frontal girusun posterior kısmı ve frontal lobun medial yüzünde presantral girusa kadar arteriyel dolaşımı sağlar.
- Perikallozal arter: ACA'nın terminal dalıdır. Paryetal lobtaki prekuneus girusun beslenmesini sağlayan prekuneal dalını verdikten sonra hemisferin konveksitesini geçerek süperior paryetal lobülün dolaşımını sağlar.

### 2.5.3. Medial Serebral Arter (MCA)

MCA, ICA'nın iki terminal dalından biridir ve en büyük dalıdır. Anatomik olarak dört bölüme ayrılır:

- M1 dalı (Spenoidal): MCA'nın ilk dalıdır ve silviyan fissür derinliğinde laterale doğru uzanır. Bu segment 90 derece dönerek genu ve silviyan fissürün operkülünü sular. Nükleus lentiformis, internal kapsül ve kaudat nükleusun bir bölümünü besler.
- M2 dalı (İnsular): Bu segment genudan başlar, MCA'nın trunkları lümen insulanın üzerinden geçerek insula sulkusunda sonlanır ve insulayı besler. Anterior frontal ve anterior temporal bölgelerdeki dallar, sadece insulanın anterior kısmını çaprazlar ve yakın posterior kortikal bölgeleri de besler.
- M3 dalı (Operkular): İnsulanın sirkular sulkusundan başlar ve silviyan fissürün yüzeyinde sonlanır. Frontoparyetal operkulumun inferioru boyunca devam ederek frontal ve parietal lobların yan yüzeyine dağılır.

- M4 dalı (Kortikal): Silvian fissür yüzeyinde başlar ve serebral hemisferlerin kortikal yüzeylerine gider.

#### **2.5.4. Vertebral Arter (VA)**

Vertebral arterler aynı taraftaki subklavyan arterden çıktıktan sonra kraniale doğru ilerleyerek C6 seviyesinde transvers foramenler içine girerler. Yine kraniale doğru ilerleyerek C2 seviyesinde laterale doğru döner ve tekrar kraniale doğru seyirle C1 vertebral foramenden geçerler. Bu seviyede posteriora doğru dönerler ve daha sonra superomedial foramen magnumdan geçerler. Posterior fossada, genellikle medulla düzeyinde iki VA birleşerek basillar arteri oluşturur. Baziler arteri oluşturmada önce üç dal verir.

- Posterior Spinal Arter: Medullanın ve spinal kordun posterior yüzünün (arka kordon ve arka boynuzlar) dolaşımını sağlar.
- Anterior Spinal Arter: Medullanın piramidleri ve paramedian yapıların ve spinal kordun 2/3 ön kısmını besler.
- Posterior Inferior Serebellar Arter (PICA): Medullanın dorsolateral yüzü, serebellumun inferior yüzü, dördüncü ventrikül koroid pleksusu ve serebellar nükleusların dolaşımını sağlar.

#### **2.5.5. Baziler Arter (BA)**

Pontoserebellar sulkusta başlayarak ponsun yüzeyindeki oluk içinde prepontin sistern içinde yukarıya doğru devam eder. İnterpedinküler sisternde uç dalları olan posterior serebral arterleri (PCA) verir. Dalları:

- Anterior Inferior Serebellar Arter (AISA): Serebellumun anteroinferior yüzünü, brakium pontisi, ponsun tegmentumunu ve üst medullayı besler.
- Pontin arterler: Ponsun anterolateral ve posterolateral kısımlarını besler.
- Süperior Serebellar Arter: Serebellum süperior yüzünü, nükleus dentatusun bir kısmı, üst ponsun tegmentumu ve inferior kollikulusları besler.

- Posterior Serebral Arter (PCA): İnterpedinküler sisternin lateral kenarında posterior kommunikan arterle birleşir, krural ve ambient sisternler yoluyla beyin sapı etrafını dolaşır ve hemisferlerin arka kısımlarına dağılır. Koroid pleksus, lateral ve üçüncü ventrikülün lateral duvarlarını içeren talamus, orta beyin ve diğer derin yapılara kritik dallar verir.

#### 2.5.6. Willis Poligonu

Willis poligonu; sağ ve sol karotis sistemlerin hem birbirleriyle hem de vertebrobaziller sistemle anastomoz yapması sonucu oluşan, optik sinirler ve optik traktlara komşu birbirleriyle bağlantılı arterlerden oluşan bir anastomoz ağıdır. Anterior kommunikan arter (ACoA) her iki anterior serebral arteri bağlarken, posterior kommunikan arter (PCoA) ise internal karotis arteri PCA'ya bağlar. Bu yapıyı oluşturan arterlerden çıkan küçük dallar beyin parankimi içine penetre olurlar. Bunlara “perforan arterler” denir ve 2 şekilde gruplandırılır:

Anterior perforan dallar: ACA, ACoA ve MCA'nın proksimalinden çıkarlar. Sulama alanları bazal ganglia, optik kiazma, kapsüla interna ve hipotalamustur.

Posterior perforan dallar: PCA ve PCoA'den çıkarlar, sulama alanı mezensefalon ventrali, talamus, subtalamus ve hipotalamustur.

Arteryel anastomozlar: Willis poligonu ve diğer anastomotik bağlantılar sayesinde bir arterde stenoz ya da oklüzyon oluşması durumunda o arterin sulama alanında sabit kan akımı sağlanabilir. Beyinde başlıca üç grup bağlantı vardır.

1. İntrakranial anastomozlar: Esas olarak Willis poligonunda ve ayrıca kortikal düzeyde serebellumda superior, anterior-inferior ve posteriorinferior serebellar arterler arasında oluşur.
2. Ekstrakranial-intrakranial anastomozlar: İki gruptur. Birinci grup eksternal karotis arter ile oftalmik arter arasında, ikinci grup ise eksternal karotis arterin meningeal ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomeningeal dalları arasındadır.
3. Ekstrakranial anastomozlar: Servikalde vertebral ve eksternal karotis arterler arasındadır

## 2.6. KAROTİS ARTER STENOZUNA BAĞLI KLİNİK BULGULAR

Ekstrakraniyal karotis arter hastalıklarının etiyolojisinde, ateroskleroz büyük yer tutmaktadır. Etiyolojideki diğer faktörler ise; fibromusküler displazi, dışarıdan kompresyon, travmaya bağlı oklüzyon, disseksiyon, inflamatuvar anjiyopati ve migren olarak sayılabilir. İntrakraniyal patolojik durumlar ise; fibrinoid nekroz, amilodiyoz, poliarteritis, alerjik anjitis, Wegener granülomatozis, granülomatöz anjitis, dev hücreli arteritis, amfetamin ilişkili arteritis ve moyamoya hastalığıdır(7).

Ateroskleroz sürecinde bir takım kompleks olaylar meydana gelir ve aterosklerotik plak oluşur. Aterosklerotik plaklar, büyük oranda kolesterolden oluşan ve fibröz katman ile çevrili olan lipid çekirdeği içerirler. Endotel disfonksiyonu ile arteriyel endotel hücre hasarı başlar. Fonksiyonu bozulan endotel nedeniyle endotelyal permabilite, adhezyon karakteristiği, büyüme faktörleri cevabı değişir. Endotelyal hasarlı alana trombositler, monositler, T-lenfositler ve vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri tarafından çekilir. Bu bileşenler, çok miktarda konnektif doku matriksi oluşturur ve son olarak fibröz plak oluşur. Semptom nedeni oluşan lezyonlara plak rüptürü, plak içine kanama, emboli veya tromboz ile komplike olduğunda ortaya çıkar.

Stenoza yol açan lezyon yeri en sık karotis bifurkasyon bölgesi ve proksimal ICA bölgesidir. ICA başlangıcındaki stenoz ya da oklüzyon, retinal ve serebral iskemiler ile sonuçlanır. İskemi; intrakraniyal embolizm ve düşük perfüzyon nedeni ile oluşabilir. Klinik olarak, hemodinamik anomali nedeniyle gelişen infarktların genellikle tekrarlayıcı minör inme veya dalgalı semptomlara neden olduğu, daha çok subkortikal alanlarda iskemiler oluşturduğu düşünülmektedir. Embolik kökenli iskemilerin ise daha çok kortikal alanda iskemiler geliştirdiği gösterilmiştir. Willis poligonunun işlevsel olduğu bazı durumlarda, ICA oklüde olsa dahi klinik bulgu gelişmeyebilir. Bir kısım hastada ise çeşitli klinik belirtiler iskemiler derecesine göre ortaya çıkar.

- Geçici Monooküler Körlük (Amaurosis Fugax): Amaurosis fugax, ekstrakraniyal ICA'daki patolojilere bağlı olarak ortaya çıkan, aynı taraf gözde geçici monooküler körlük olarak tanımlanır. Tek gözde yukarıdan aşağı gölge veya perde inmesi şeklinde tariflenir. Sadece üst ve alt yarıyı

etkileyebileceği gibi tüm alanı da etkileyebilir. Saniye ya da birkaç dakika sürebilir ve aynı şekilde düzelir. Hastalarda birkaç ataktan çok sık atak geçirmeye kadar görülme sıklığı değişebilir.

- Retinal kladikasyo denilen, parlak ışıpta geçici monooküler körlük görülebilir. Tam görme kaybı olmadan görme bulanıklığı şeklinde seyreder. ICA'daki stenoz ipsilateral gözde retinal arter beslenmesini bozar ve yüksek parlaklıkta artan retinal metabolik aktivite sağlanamadığından retinal kladikasyo oluşur.
- Geçici İskemik Ataklar: Motor, duysal belirtiler, afazi, görme alanı defektleri görülebilir. Genellikle 15 dakika kadar süren ataklar stereotipiktir. Çok ileri stenozlu hastalarda sık tekrarlayabilir. Hipotansiyon veya ani ayağa kalkma gibi hemodinamiyi bozan değişikliklerle tetiklenebilir.
- İnme: Ekstrakranyal ICA stenozu ortaya çıkan inmenin derecesi, infarktın yerine, büyüklüğüne, kollateral dolaşıma ve infarkt nedenine göre farklılık gösterir. ICA stenozunda infarktın esas bölümü terminal dalı olan MCA ve dallarının beslenme alanına göre ortaya çıkar. Lezyon tarafında konjuge bakış deviasyonu, kontralateral motor ve duysal defisit, hemianopsi, dominant hemisferde afazi, nondominant hemisferde anozognozi ve ihmal görülebilir.

Süperior frontal bölgedeki suprasilvien infarktlar anterior sınır bölge infarktı, parietooksupital bölgedeki infarktlar posterior sınır bölge infarktı, MCA derin ve yüzeyel sulama bölgeleri ya da MCA ve ACA yüzeyel sulama bölgeleri arasında beyaz cevherde uzunlamasına bir bölge de internal sınır bölge infarktı olarak tanımlanır. Anterior sınır bölge infarktında tipik olarak bacakta daha ağır ve yüzü tutmayan hemiparezi görülürken, posterior sınır bölge infarktında hemianopsi, apraksi ve vizuo-spasyal bozukluklar, internal sınır bölge infarktında ise nörolojik tablo değişken olup brakiofasyal tipte hemiparezi görülür.

ICA oklüzyonlarına bağlı klinik, vasküler varyasyonlara göre de değişkenlik gösterebilir. AcoA'nın hipoplazik olduğu durumda ipsilateral ACA da etkilenebilir. Her iki ACA, oklüzyon tarafındaki ICA'dan besleniyorsa her iki ACA alanı

tutulabilir. Fötal PCA olarak bilinen, PCA'nın ICA'dan orijin alması durumunda PCA'nın beslediği alanlarda klinik bulgular olabilir.

ICA stenozu olan hastalarda muayenede boyunda karotis nabızı zayıf palpe edilir, oskültasyonda üfürüm duyulabilir. Kan akımının çok azaldığı durumlarda üfürüm duyulmayabilir. Tam oklüde durumlarda karotis nabızı palpe edilemez.

## **2.7. KAROTİS ARTER STENOZUNDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

### **2.7.1. Ultrasonografi (US)**

Doppler kayması, sabit frekanslı bir ses kaynağının yaklaştıkça daha tiz, uzaklaştıkça daha pes olarak işitilmesi prensibine denir ve 1842 yılında Avusturya'lı Johann Christian Doppler tarafından tanımlanmıştır.

Günümüzde non-invaziv olması ve kontrast madde içermemesi nedeniyle ekstrakraniyal karotis stenozlarında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir (88).

Karotis US görüntülemesi için hasta sırtüstü yatar durumda, baş hiperekstensiyonda, boyun değerlendirilen kısmın tersine 30-45 derece dönmüş olmalı, inceleme yapılan problemler yüksek çözünürlüklü (7 MHz) olmalıdır. İnceleme 3 basamaktan oluşur.

- B-mod gri skala inceleme (aksiyel ve longitudinal)
- Renkli doppler US (RDUS) (aksiyel ve longitudinal)
- Spektral doppler US (longitudinal)

B-mod görüntüleme genel morfolojik değerlendirme için kullanılmaktadır. Karotis arter intima-media kalınlık (İMK) ölçümü, plak varlığının saptanması ve plak yapısının değerlendirilmesi yöntemin başlangıç adımıdır. İMK artışı aterosklerozun en erken bulgusudur. İMK ölçümü tam longitudinal planda ön ve arka duvarın bir arada görüldüğü, arka duvarda intima ait lümenle arasındaki hiperekstenzile yansıma ile media tabakasının derinindeki media-adventisya tarafından oluşturulan hiperekstenzile

yansıma arasından yapılmaktadır. Normal İMK değeri 0.8 mm'den küçük iken, 10 mm'yi geçmesi patolojik olarak kabul edilmektedir.

Gri skala incele sonrası RDUS ile değerlendirme yapılmalıdır. Karotis arterler ile internal ve eksternal dallarının açık olup olmadığı ve yönleri, karotis ayrılma düzeyi, varsa varyasyonu ya da tortiyözitesi saptanır. Proksimaldeki kritik düzeyli bir ana karotis arter darlığı ve buna bağlı eksternal-internal karotis arter çalma fenomeni ve ana karotis arter diseksiyonu bunlar RDUS ile fark edilebilir.

Spektral Doppler US, akım hız ölçülmesi için önemlidir. Spektral örnekleme longitudinal planda ana karotis arter lümen orta kesimine yerleştirilen spektrum örnekleme penceresi ile elde edilen akım dalga desenleriyle başlamalıdır. Bu akım örneği üzerinde pik sistolik hız ve diyastol sonu hız değerleri ölçülür.

Plak Yapısı: Aterom plakları ilk önce intima tabakasında yağlı çizgilenmeler şeklinde başlayan, zamanla media ve intima tabakasını içine alarak lümene doğru uzanan lipid ve kollajen lif içerikli oluşumlardır. Plaklarda kanama veya ülserasyonlar gelişip kompleks plak yapıları oluşabileceği gibi tümüyle kalsifiye de olabilmektedir. Plak tiplendirmesinde farklı kriterler göre sınıflamalar yapılabilmektedir. Buna göre plakları homojen/ heterojen, basit/kompleks, hipoeoik/ekojenik plaklar biçiminde değerlendirmek mümkün olmaktadır.

- Homojen plaklar: Damar duvarı çevresindeki kas gibi yumuşak doku yapıları ile karşılaştırıldığında benzer ekojenite gösterirler. Plakların yüzeyi düzenli olup, mural kalsifikasyon odakları içerebilirler.
- Heterojen plaklar: En azından iyi sınırlı bir veya daha fazla sonulusent alan içerir. İntimal düzeyleri düzensiz olabilir. Plak içi kanama, lipid, kolesterol ve protein materyali içerebilir. Ülseratif plaklar heterojen görünümde olabilirlerken, her heterojen plağın ülsere olması gerekmez. Ülsere plak bulguları; plak yüzeyinde yırtık oluşması, damar lümenine uzanan plak içindeki anekoik alan görülmesi ve renkli doppler incelemede plak içinde renkler izlenmesidir.

Gray-Weale ve diğerkleri aterom plaklarını gri skala incelemede ortaya koydukları ekojenite görünümleeri ile dört grupta incelenmektedir (89).

- Tip 1: Tamamen hipoekoik plaklar
- Tip 2: Hipoekoik ancak fokal ekojen alan içeren plaklar
- Tip 3: Dominant olarak hiperekojen ancak hipoekojen alan içeren plaklar
- Tip 4: Tümüyle ekojen karakterde plaklar

Tip 1 ve tip 2 plaklar intraplak kanama ve ülserasyon içeriirler ve unstabil olarak kabul ediliirler. Tip 3 ve tip 4 plaklar fibröz doku ve kalsifikasyondan oluşur. Bu plaklar stabil plaklar olup, asemptomatik olgularda bulunur.

Stenoz derecesi: Asemptomatik hastalarda karotis DUS incelemeesi hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve ailede 60 yaş altı aterosklerotik hastalık ya da iskemik inme gibi risk faktörleerinden iki ya da daha fazlası var ise önerilmekteyken, risk faktörü olmayan asemptomatik hastalarda rutin DUS incelemeesi önerilmemektedir (90).

Yumuşak yapıda plakların ekojenik yapısı nedeniyle kan ile benzerlik göstereceğinden net ayırımı zor olabilir. Stenoz derecesinin hesaplanmasında tek başına gri skala inceleme yetersiz ya da yanlış sonuç verebileceğinden spektra doppler inceleme de kullanılmalıdır. Kan akım hızları, stenoz derecesini belirlemede en önemli faktördür. ICA'da pik sistolik hız ölçümü ve ICA pik sistolik hızının ipsilateral CCA pik sistolik hızına oranı anjiyografik stenoz ile en iyi korelasyon göstermektedir. Karotis DUS'da stenoz derecesini saptamada doğruluk derecesini etkileyen faktörler; operatör bağımlı olması, obezite, yüksek yerleşimli karotis bifurkasyonu, ciddi arteriyel tortiyozite, ileri derecede kalsifikasyon ve karotis stent varlığı olarak sayılabilir. Merkezler ve operatörlere göre farklılık göstermekle birlikte karotis DUS incelemeesinin oklüzyon ya da >%70 darlığı saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü %85-90 olarak bildirilmiştir.

Karotis stenozları çap olarak %50'yi aştığında alan olarak %70'i aştığında, hız değışiklikleri görölmeye başlar. Hız artışı, stenoz artışına eşlik ederken preoklüziv darlıklarda hız azalabilir. Böyle durumlarda renkli doppler US stenozun derecesini belirlemede önemli rol oynar. Hız artışları fokal olup, stenoz bölgesinde

ve hemen stenoz bölgesi distalinde görülür. Stenozun daha distalinde hız artışı normale döner.

Erişkinlerde bildirilen normal ICA PSV (pik sistolik hız) 54-88 cm/sn aralığındadır. 100 cm/sn üzerindeki hızlar patolojik kabul edilmelidir.

Ultrasonografi ile problemlerden biri sübjektif olmasıdır. Darlık konusunda ortak bir dil konuşulması adına Ultrason Radyologları Cemiyeti (Society of Radiologist in Ultrasound) konsensus kriterleri belirlemiştir.

ECA ve CCA stenozlarında belirlenmiş kriterler yoktur.

### **2.7.2. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)**

MRA, MR'ın akım duyarlılığından yararlanılarak vasküler görüntülemeyi sağlayan non-invaziv görüntüleme yöntemidir. İki ve üç boyutlu time-of-flight (TOF), faz kontrast (PC) tekniklerinin yerini son zamanlarda görüntülenen volüm içindeki kanın sinyal intensitesini arttırmak amacı ile gadolinyum kullanımı ve yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları ile üç boyutlu kontrastlı MRA almıştır. Üç boyutlu kontrastlı MRA sayesinde, kanın T1 relaksasyon zamanı kısaltılır, akım ve faz shift etkisi kaldırılır ve böylece iki boyutlu görüntülemelerdeki yanlış pozitiflik oranı düşürülmüş olur(91).

MRA'nın avantajlarından birisi de karotis bifurkasyon anatomisini dijital subtraction angiography (DSA) ile benzer şekilde göstermesidir. Bu özelliği cerrahi öncesi kolaylık sağlar.

### **2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi**

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), çok kesitli BT cihazlarının kullanılması ile birlikte, karotis stenozları hakkında çok iyi bilgiler verebilir. Aterom plakları içindeki lipid, fibröz komponenti ve kalsiyumu ayırt edebilmektedir. Aynı seansta intrakranyal anatomi de ortaya konabilmekte ve böylece bu düzeyde eşlik eden darlık, anevrizma gibi patolojiler non-invaziv olarak saptanabilmektedir. MRA'ya karşı avantajları yüksek çözünürlüklü olması, daha kısa sürmesi, kalp pili ya da

protez bulunan hastalarda da kullanılabilmesidir. Ancak iyonizan radyasyon içermesi ve nefrotoksik kontrast madde kullanma zorunluluğu nedeniyle tedaviye cevabın takibi için uygun değildir (92).

#### 2.7.4. Konvansiyonel anjiyografi

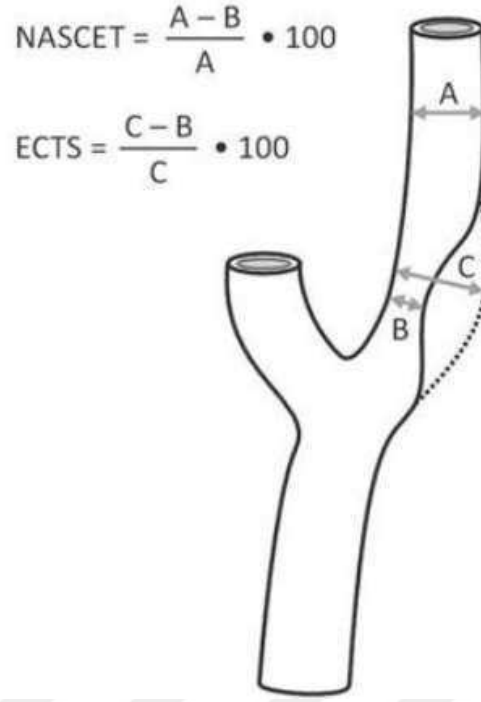
DSA (Digital subtraction angiography), karotis arterlerinin görüntülenmesinde altın standart olarak kabul edilir. Özel durumlar haricinde giriş yeri olarak femoral arter seçilerek istenilen arterlere ulaşılır ve görüntüleme sağlanır. Bu işlem cerrahi girişimden sağlanan klinik fayda ile spesifik olarak benzerlik gösteren tek tanı yöntemidir. Diğer bir avantajı hem ekstrakranial hem de intrakranial karotis arteriyel sisteminin tek işlemde incelenmesine olanak sağlaması, cerrahi stratejiyi etkileyebilecek karotis sifon darlığı veya kollateral dolaşım hakkında bilgi vermesidir. Ayrıca kateter anjiyografi plak düzensizliklerini, cerrahi risk ve hastanın prognozu açısından önemli olabilecek mural trombüs ya da ülserasyonları gösterdiğinden, damar duvarının yüzey anatomisi hakkında da bilgi edinilmesine olanak tanır. Ancak invaziv bir işlem olması ve komplikasyonlara yol açabilmesi, pahalı olması ve kolay ulaşılabilen bir tetkik olmaması dezavantajlarıdır.

Darlık hesaplanırken kullanılan yöntemler NASCET ve ECST çalışmalarında farklı şekillerde belirtilmiştir (Şekil 2). NASCET çalışmasında stenozun en fazla olduğu bölgedeki rezidüel lümen çapı (RLÇ) ölçülür. Stenoz distalinde ICA duvarına paralel bir çizgi çekilir ve normal lümen çapı (NLÇ) elde edilmiş olur. Sonra şu formülle stenoz oranı belirlenir(91).

$$\% \text{ stenoz} = (\text{NLÇ} - \text{RLÇ}) / \text{NLÇ} \times 100$$

ECST çalışmasında ise rezidüel lümen çapı (RLÇ) ölçülür. ICA bulbusunun dışında hayali çizgi çekilerek en dar yerinde olması gereken normal lümen çapı (NLÇ) ölçülür(14). Stenoz şöyle hesaplanır:

$$\% \text{ stenoz} = (\text{NLÇ} - \text{RLÇ}) / \text{NLÇ} \times 100$$



**Şekil 2.** NASCET ve ECST darlık oranı hesaplama

## 2.8. KAROTİS ARTER STENOZLARINDA TEDAVİ MODALİTELERİ

Karotis arter stenozları, iskemik inmelerin yüzde 10-15'inden sorumludur. Son dönemde gelişen medikal tedavilerle birlikte, elli yıldır uygulanan karotis endarterektomi ve son 10-15 yılda uygulanan karotis arter stentleme ile ilgili karşılaştırmalı birçok çalışma yapılmıştır. Asemptomatik ve semptomatik karotis stenozuna yaklaşımlar bazı farklılıklar göstermektedir.

Asemptomatik karotis stenozu ile ilgili ilk çalışmalar; 1995 yılındaki Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) ve 2004 yılındaki Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) çalışmalarıdır ve bu çalışmalarda asemptomatik karotis darlığı olan hastalarda medikal tedavi ve endarterektomi karşılaştırılmıştır. ACAS çalışmasında aynı taraflı inme ve ölüm karotis endarterektomisi (KEA) grubunda %5.1 iken, medikal tedavi grubunda %11 olarak bulunmuştur(15). Bu çalışma üzerine Amerikan Kalp ve İnme Birliği (AHA/ASA), yapılan merkezin perioperatif inme ve ölüm oranı %3 ve hastanın yaşam beklentisi 5 yıldan fazla olmak kaydıyla, KEA için A seviyesinde tavsiye kararı vermiştir. Daha

sonra ACST çalışmasında %60'tan fazla darlığı olan asemptomatik hastalar alınmış ve 5 yıllık takipte, KEA kolunda inme ve ölüm riski %6.4, medikal tedavi kolunda ise %11.8 bulunmuştur(13). Gelişen medikal tedavilerle yeni hedefler belirlenmiş; kan basıncı hedefi <140/85-90 mm/hg, glikozile hemogloblin (HbA1c) <6.5-7, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) <70 mg/dl, asetilsalisilik asit veya klopidoğrel gibi antiagregan tedavilerin verilmesi ve diğer risk faktörlerinin kontrolü ile en iyi medikal tedaviye ulaşılmıştır. Güncel medikal tedavilerle asemptomatik karotis stenozunun yıllık inme riski yüzde 1'den az olduğu gösterilmiştir(15,16). Bu veriler dolayısıyla, asemptomatik karotis stenozunda girişimsel tedaviler için ek veriler gerektiği düşünülmüştür ve zaman içerisinde kılavuzlarda güncellemeye gidilmiştir. 2018 ESVS (European Society for Vascular Surgery) kılavuzuna göre; %60-99 stenozu, inme riskinin fazla olduğuna işaret eden bir görüntüleme bulgusu ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan hastalarda, perioperatif inme ve ölüm riski oranı %3 den az olan merkezlerde KEA, klas 2 ve B seviyesinde tavsiye edilmiştir(93). İnme riskini artıran faktörler ise; kontralateral inme veya geçici iskemik atak olması, BT veya Mary'de ipsilateral sesiz enfarktların görülmesi, ultrasonda stenoz progresyonunda %20'den fazla artış olması, TCD'de spontan embolilerin görülmesi, azalmış serebral vasküler rezerv, geniş plak volümü (>80 mm<sup>2</sup>), ekolusent plak varlığı, plak içinde 8 mm<sup>2</sup>'den büyük jukstaluminal siyah alan saptanması ve MRG'de plak için hemorajilerin görülmesidir. Bu hastalarda KAS de klas 2b, seviye B olarak tavsiye edilmektedir. Halen devam eden CREST-2, ACST-2, SPACE-2 VE AMTEC-2 çalışmaları ile daha iyi sonuçlar elde edilecektir.

Semptomatik karotis stenozu ile ilgili ilk çalışmalar ise North American Symptomatic Endarterectomy Trial (NASCET) ve European Carotid Surgery Trial (ECST) çalışmalarıdır ve medikal tedavi ile endarterektomi karşılaştırılmıştır. NASCET çalışmasında, 5 yıllık mutlak risk azalması; %70 ve üstü darlık olanlarda %16, %50-69 olan grupta %4.6 bulunmuştur (7,8,9). Darlık derecesi %50'nin altında olanlarda ise iki tedavi arasında fark bulunamamıştır. Bu çalışmada medikal tedavi alanlar içinde, asetilsalisik asit kullanan grubun %96-99, antihipertansif alan grubun %68, antilipidemik alan grubun ise %40 olduğunu belirtmek gerekir. ECST çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, KEA'nin yararını göstermiştir.

Semptomatik karotis stenozunda KAE ve KAS tedavisi ilk kez CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty) çalışmasında karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada KAS ve KEA tedavileri arasında inme veya ölüm açısından anlamlı fark bulunamamıştır(%6.4 ve %5.9) ancak emboli koruma cihazı kullanılmadığı için NASCET ve ECST çalışmasına göre perioperatif inme sıklığı iki fazla bulunmuştur (94).

KAS'IN KEA'ya üstünlüğünün araştırıldığı SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) çalışmasında emboli koruma cihazı kullanılmış olup, 30 günlük inme ve ölüm riski KAS grubunda %3,7, KEA grubunda %5,3 bulunmuştur. Sonlanım noktası olarak seçilen miyokart enfarktüsü (ME) KAS grubunda %1,9, KEA grubunda %5,3 olarak bulunmuştur. En az eşlik eden bir yüksek riskli hastalar dahil edildiğinden, yüksek riskli hastalarda KAS'ın etkinliği gösterilmiştir. Ancak hastaların %70'i asemptomatik olduğundan, inme ve ölüm riskinin daha önceki çalışmalara göre yüksek olması, asemptomatik hastalarda tedavi seçimi konusunda şüpheler doğurmuştur (95).

Operatörlerde en az 20 işlem yapmış olma özelliği aranan bir diğer çalışma olan SPACE (Stent protected-Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) çalışmasında, iki yılın sonunda KEA ve KAS grubunda inme veya ölüm riski benzer bulunmuş (sırasıyla %6,8 ve %6,3) ancak ilk 30 günde KAS'ın KEA'ya göre güvenilir olduğu gösterilememiştir. Hastaların %26'sında emboli koruma cihazı kullanılmış olup, alt grup analizlerinde kullanılan ve kullanılmayan hastalarda fark gösterilememiştir (96).

EVA-3S (Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) çalışmasında ise birinci ay (%9,6 ve %3,9) ve altıncı ay (%11,7 ve %6,1) sonuçları KAS aleyhine olumsuz sonuçlandığından çalışma erken sonlandırılmıştır. Çalışmanın alt grup analizinde emboli koruma cihazı kullanılan grupta daha az inme ve ölüm oranı gösterilmesi (%7.9 ve %25), emboli koruma cihazının önemini desteklemiştir(97).

ICSS (International Carotid Stenting Study) çalışmasına 1713 hasta dahil edilmiş olup, sonlanım noktası olarak 120 günlük inme, ölüm ve perioperatif ME

belirlenmiştir. KAS grubunda sonlanım noktaları anlamı olarak yüksek bulunmuştur (%8,5 ve %5,2).

2010'da ilk verileri yayınlanan CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy and Stenting Trial) çalışmasına semptomatik (DSA'da %50, diğer görüntülemelerde %70 ve asemptomatik (DSA'da %60), ultrasonografide %70 ve MR/BT anjiyografide %80) darlığı olan toplam 2502 hasta ve 117 merkez dahil edilmiştir. 10 yıllık izlem sonunda ipsilateral inme KAS kolunda %6,9, KEA kolunda ise %5,6 saptanmış ve anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Periprocedural dönemde KAS grubunda inme (%4,1 ve %2,3), endarterektomi grubunda ise ME riski (%2,3 ve %1,1) fazla saptanmıştır. Bu çalışmada <70 yaş olan hastalar KAS'TAN fayda görürken, >70 yaş olan hastalarda KEA faydalı bulunmuştur. Nedeni olarak yaşlı hastalarda artmış damar tortiyözitesi ve kalsifikasyonunun KAS işlemini riskli hale getirdiği düşünülmüştür (98).

Semptomatik karotis stenozunda 2018 ESVS kılavuzuna göre; %70-99 darlığı olan ve prosedüral riski %6'dan aşağıda olan merkezlerde KEA sınıf 1 düzey A seviyesinde önerilmektedir. %50-69 darlığı olan hastalarda ise KEA sınıf 2a düzey A olarak önerilmektedir. 70 yaş üstü hastalarda KEA daha güvenli görülmektedir. Revaskülarizasyon zamanı olarak ilk 14 gün içinde yapılması sınıf 1 düzey A olarak belirtilmiştir. %50-99 darlığı olan, cerrahi açıdan yüksek riskli komorbiditeleri olan hastalarda KAS, sınıf 2a düzey B olarak uygulanabilir. Cerrahi açıdan yüksek riskli hastalar; önemli kardiyak hastalığı sahip olanlar, ciddi pulmoner hastalığı olanlar, kontralateral ICA oklüzyonu olanlar, kontralateral rekürren sinir paralizisi olanlar, radikal boyun cerrahisi ya da radyoterapi tedavisi alanlar, KEA'dan sonra rekürren stenozu olanlardır (93).

Endarterektomi meta-analizinde darlık oranı %70-99 olan hastaların cerrahi tedaviden en çok fayda gören grup olduğu; darlık oranı %50-69 olan grupta yararın kısıtlı olduğu, bu yararın da en çok erkek cinsiyet, inme öyküsü olması, plak yapısının ülser/düzensiz olması ile ilişkili olduğu görülmüştür. Preoklüziv darlığı olan hastalarda ise distal lümen dolumu yeteriyse fayda görebileceği gösterilmiştir. Erkek hastaların cerrahiden daha çok fayda görmesi,

kadınlarda inme riskinin daha az oluşu ve kadınlarda perioperatif riskin daha yüksek olmasıyla açıklanmaktadır (99).

Cerrahi girişimin ne zaman yapılması gerektiği ile ilgili bir derlemede; %50-69 darlığı olan geçici iskemik atak ve minör inme geçiren hastalarda cerrahi faydanın sadece ilk 2 hafta olduğu, daha sonra medikal tedaviye üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. %70-99 darlığı olan erkek cinsiyette, ilk 2 haftada, cerrahi tedavi ile mutlak risk azalması %23, 2-4 hafta arası yine benzer olarak %23,8 iken, kadınlarda bu oran ilk 2 haftada %41, 2-4 hafta arası %6 olarak görülmüştür. Major inmeler (modifiye Rankin skoru  $\geq 3$ , MCA alanının  $\geq 1/3$  enfarkt alanı), progresif inmelerde revaskülarizasyonun 6-8 hafta ertelenmesi gerektiği gösterilmiştir(100).

Endarterektomi ve stentlemeyi karşılaştıran bir meta-analizde ise; karotis stentlemede, myokard enfarktüsü (OR:0.4), kranial sinir felci gelişmesi (OR:0.08), ciddi hematoma gelişmesi riski (OR:0.37) açısından üstün bulunmuştur. Ancak 30 günlük inme ve ölüm oranı KEA’da %5 iken, KAS’da %8,2 bulunmuştur. 70 yaş üzerinde perioperatif risk, KAS’da KEA’ye göre 2.2 kat yüksektir (101).

## **2.9. TRANSKRANİAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ VE KLİNİK KULLANIMI**

### **2.9.1 Transkranial Doppler Ultrasonografi**

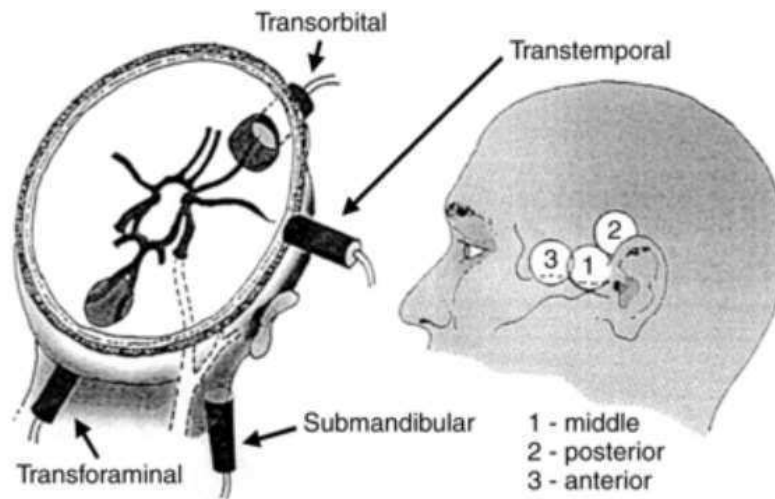
Doppler etkisi, hareketli bir kaynaktan çıkan sesin farklı frekanslarda algılanması ve kaydedilmesi prensibine dayanır. İlk olarak 1842’de Avusturyalı fizikçi Johann Christian Doppler tarafından tanımlanmış, daha sonra 1950’li yıllarda Satomura ve Kaneko tarafından cihaz desteği ile kullanılmıştır. Transkranial doppler ultrasonografi (TCD) ise ilk olarak 1982’de Rune Aaslid tarafından kullanılmaya başlanmış ve intrakranial vasküler yapıları incelemeyi başarmış, sonraki yıllarda ise geliştirilerek kullanımı genişlemiştir (102).

TCD kullanımının avantajları yatak başı uygulanabilir olması, tekrarlanabilmesi, ucuz olması, kontrast madde gerekmemesi, non-invaziv olması olarak sayılabilir. Dezavantajları ise, %10-15 kişide temporal pencerenin uygun

olmaması nedeniyle görüntü elde edilememesi, anatomik bilgi vermemesi ve yapan kişinin tecrübesine göre yorumlama farklılıklarıdır.

TCD, incelemede görüntülenmek istenen vasküler yapılara göre dört farklı akustik pencereden yapılabilir. Transtemporal, transorbital, transforaminal ve submandibüler pencereler görüntülemek için uygundur (Şekil 3).

- Transtemporal pencere: Temporal kemiğin en ince yeri olan zigomatik arkın üst kısmı ile kulağın ön üst kısmına konularak elde edilir. Bu pencereden; MCA, ACA, PCA ve ICA'nın terminal segmenti değerlendirilebilir.
- Transorbital pencere: Fissura orbitalis süperiordan göz küresi üzerine konularak inceleme yapılır. Oftalmik arter (OA) ve ICA'nın sifon kısmı ve PCoA görüntülenebilir.
- Transforaminal pencere: Ultrason probu inionun hemen altında orta hatta veya lateraline konularak foramen magnumdan vertebrobaziler sistem görüntülenebilir. VA, BA'lerin proksimal ve orta kısımları, posterior inferior serebellar arter (PICA) ve anterior inferior serebellar arter (AICA) görüntülenebilir.
- Submandibüler pencere: Ultrason probu mandibula kenarına konur ve ICA'nın petroz kısmı değerlendirilir.



**Şekil 3.** Transkranyal doppler inceleme alanları

(Alexandrow AV: Transcranial Doppler ultrasonography, Houston, 1998, University of Texas Medical School)

TCD’de normal ultrasonografiden farklı olarak daha düşük frekanslı (2 MHz) probalar kullanılır ve damar içerisindeki akımın spektral görüntüsü elde edilmeye çalışılır. Değerlendirme ölçütleri, pik sistolik hız (Vmax), end diastolik hız, ortalama akım hızı (Vmean), akım yönü, dalga formunun şekli ve pulsatilite indeksi.  $V_{mean} = (\text{pik sistolik hız} + 2 \times \text{diastolik hız}) / 3$  olarak hesaplanırken, pulsatilite indeksi (PI) = (Sistolik hız - diastolik hız) / ortalama akım hızı olarak hesaplanır. PI, periferik vasküler direnci gösterir ve normal aralığı 0,6-1,1 arasındadır. Periferik direncin arttığı kafa içi basınç artışı durumlarında artarken, vazodilatasyonda düşer.

### 2.9.2. TCD Klinik Kullanımı

- İntrakranial darlık/oklüzyonlar: İntrakranial anlamlı darlıklarda TCD’ de olan değişiklikler şunlardır.
  - Stenotik segmentte Vmax ve Vmean artar.
  - Stenoz sonrasında türbülant akım görülür, PI poststenotik dilatasyona bağlı azalır
  - Stenoz öncesinde Vmean azalır ve PI artar.

Bilateral MCA’lar arasında yüzde elli fark olması stenoz lehinedir. Vmean MCA’da 120cm/s üzerinde olması stenoz tanısını destekler(103).

Preoklüziv stenozlarda Vmean MCA, diğer intrakranial damarlarda düşük bulunur.

TCD, fonksiyonel açıdan da önemli bilgiler verir. Örneğin, ICA oklüzyonlarında kontralateral ACA segmentinde akım hızı artması ve ipsilateral ACA akım yönünün tersine dönmesi ile ACoA’nın işlevsel olduğu sonucuna varılabilir.

- Akut iskemik inme: TCD’nin akut inmede arteriyel oklüzyon ve derecesini saptamadaki sensitivitesi ve spesifitesi MCA lezyonları için %90’ın üzerindedir (104). Akut iskemik inmede TCD ile darlık saptanması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir ve 6 aylık ölüm ve rekürrensi insidansını arttırdığı gösterilmiştir (105).

- Vazospazm: Vazospazm, subaraknoid kanama sonrası sık görülen, erken saptandığı zaman önlenabilir bir komplikasyondur. Subaraknoid kanamalı hastaların %70'inde vazospazm görülür ve pik yaptığı zaman aralığı 4.-17. günlerdir. Vazospazm patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Uzun süreli arteriyel daralmaya neden olan ve vazodilatasyonu baskılayan maddeler, immunoreaktif veya inflamatuvar olaylar ve mekanik faktörler (araknoid liflerin gerilmesi, pıhtının direkt basısı, trombosit agregasyonu) sorumlu tutulmuştur. TCD, yatak başı uygulanabilmesi ve tekrarlanabilmesi avantajıyla, vazospazmın başlangıcını, progresyonunu ve tedaviye yanıtını objektif olarak gösterebilir.

Vazospazm şiddeti ile akım hızları arasında doğrusal orantı vardır ve MCA'da Vmean değerinin 120cm/s üzerinde olması tanıyı destekler. Vazospazm tedavisi sonucunda oluşan hiperemiden farkı, hiperemide proksimal damarlarda da hız artışı olmasıdır. Bu ayırımı yapmak için Vmean MCA/ V ICA ekstrakranial olarak hesaplanan Lindegaard oranı (LR) kullanılır. Bu oranın normal değeri 1.1-2.3 aralığında iken, vazospazmda 3'ün üstünde bulunur (106). Vazospazm derecelendirmesi şu şekilde sınıflanmıştır:

- Şiddetli vazospazm: Pik sistolik akım >300 cm/s, ortalama akım hızı >200 cm/s ve LR>6
- Orta derecede vazospazm: Pik sistolik akım 250-300 cm/s, ortalama akım hızı 150-200 cm/s ve LR 4.5-5.9
- Hafif vazospazm: Pik sistolik akım 200-250cm/s, ortalama akım hızı 120-150cm/s ve LR 3.0-4.4
- Günlük takiplerde ise >25-50 cm/sn/gün hızı anlamlı kabul edilmiştir.
- Beyin Ölümü: Kafa içi basıncın sürekli artması, serebral perfüzyon basıncının giderek azalması ve sonunda dolaşımın tamamen durması beyin ölümünün gelişmesine neden olur. Beyin ölümü tanısı klinik bir tanı olup, TCD tanı için gereken destekleyici testlerden biridir ve diğer testlere göre avantajlı yanları ile son dönemlerde tercih edilir hale gelmiştir.

Kafa içi basıncın artması ile ilk önce diastolik akım hızları yavaşlar ve PI artar. Basınç diastolik perfüzyon basıncı ile dengelendiğine diastolde akım durur ve basıncın artması devam ederse diastolik ters akım görülür. Sistolik perfüzyon basıncı ile intrakranyal basınç arasındaki fark düştükçe sistolik akım hızları düşer ve akım şekli değişir. Sistolün sonlarında akım hızlı bir düşüş gösterir. Sürecin devam etmesi durumunda tüm akım sadece sistolün başlangıcında ileri keskin bir pik halini alır ya da sistolün bir kısmı ve diastolde ters akım görülür. Bu paterne osilatuar akım denir. İntrakranyal basınç serebral perfüzyon basıncının üzerine çıktığında ise önce sistolik bir diken ve en sonunda akım tamamen durur. Sistolik ileri akım ve net diastolik ters akım beyin ölümü tanısı ile uyumludur.

Poularas ve ark. beyin ölümü tanısında TCD ile serebral anjiyografiyi karşılaştırmışlar; TKD'nin beyin ölümü tanısında özgüllüğünü %100 olarak saptarken, tanının ilk üç saatinde duyarlılığını %75, tekrarlayan ölçümlerde ise %100 olarak bulmuşlardır(107).

- Orak hücreli anemi: Orak hücreli anemi, özellik çocuklarda, distal ICA, MCA ve ACA'da tıkalıcı vaskülopati yaparak iskemik infarktlara neden olur. TCD ile akım hızı bakıldığında akım hızlarının 200cm/s üzerinde olması inme için risk faktörü olduğu gösterilmiştir(108). Orak hücreli anemi hastalarında, her 6-12 ayda TCD ile hız ölçümü yapılması ve yüksek riskli hastalarda kan transfüzyonu yapılmasının inme görülme riskini %92 azalttığı gösterilmiştir (109).
- Paradoksal emboli: Paradoksal embolizm, venöz bir embolinin normal şartlarda direkt bir geçişin olmadığı venöz sistemden arteriyel sisteme geçmesi olarak tanımlanır. En sık sebebi patent foramen ovaledir (PFO) ve kriptojenik inmelerde 1.7-3.3 kat daha fazla tanı almaktadır(110). PFO tanısı transözafageal ekokardiyografi ile konulabilmektedir ancak TCD'nin kolay uygulanabilmesi, hasta konforu açısından daha ideal olması nedeniyle, son dönemlerde TCD iyi bir alternatif olarak seçilebilmektedir.
- TCD-Bubbles testi olarak bilinen bu testte, hastanın her iki MCA'sı monitörize edilirken hastanın sol kolundan intravenöz, 9 cc serum

fizyolojik ve 1 cc havadan oluşan karışımın hızlı bir şekilde karıştırılmasıyla elde edilen hava kabarcıkları enjekte edilir. Normal şartlarda venöz sistemden geçiş olmayacağı için MCA'da herhangi bir sinyal beklenmez. Aynı işlem valsalva manevrası gibi sağdan sola şantı artırabilecek manipülasyonlarla tekrarlanır. Tek bir kabarcığın bile MCA'da görülmesi sağdan sola şant var anlamına gelir ancak PFO tanısı koydurmaz. Atriyal ve ventriküler septal defektler, pulmoner arteriyovenöz fistüllerde de geçiş olabilir. Derecelendirme ise mikroembolik sinyal (MES) sayısına göre şu şekilde yapılır:

- Grade 0: MES yok
- Grade 1: 1-10 MES (küçük pfo)
- Grade 2: >10 MES (orta boy pfo)
- Grade 3: Perdelenme paterni

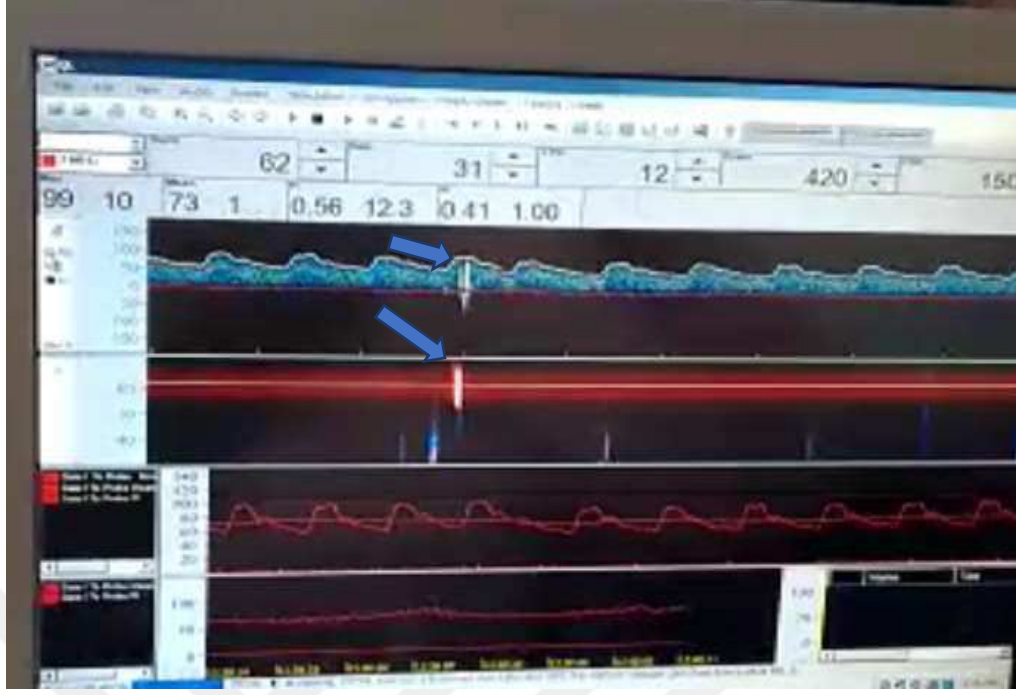
Özellikle perdelenme paterni görülen hastalarda risk yüksektir (111).

- Vazonöral ilişki: Beynin bir bölgesinin çalıştırılmasına bağlı olarak o bölgedeki nöronların artmış metabolik ihtiyacını karşılamak için kan akımı artırılır. TCD, diğer tanısal testlerden farklı olarak ucuz ve tekrarlanabilir olması ile ön plana çıkmaktadır. Vizüel, işitsel, motor vb. uyarılar verilirken MCA ya da PCA'dan ölçüm yapmak mümkündür (112).
- Vazomotor reaktivite: Vazomotor reaktivite (VMR), serebral arteriollerin vazomotor uyaranlara cevap verebilme kapasitesi olup, düşük VMR artmış inme risk ile ilişkilidir (113).

VMR, asetoalamid enjeksiyonu veya karbondioksit solutularak bakılabilir. Karbondioksit basıncı arttığında arterioller dilate olur ve akım hızı artar. Nefes tutma indeksi (Breath holding index=BHI), 20 saniye nefes tutma sonrası uygulanan pratik bir yoldur.

- BHI = ortalama akım hızı değişimi % / Nefes tutma süresi (s) olarak hesaplanır. BHI değerinin <0,69 olması rezervin azaldığını ve kollaterallerin yetersizliği göstermesi açısından anlamlıdır(114).
- Mikroemboli saptama: Mikroembolik sinyal (MES), damarın akım hızı yönünde ilerleyen hava veya trombüs parçacıklardır (Şekil 4). TCD ile tespit edildiklerinde artefaktan ayrılmaları için Uluslararası Hemodinami Topluluğunun belirlediği bazı kriterler bulunmaktadır. Bunlar:
  - Kardiyak siklusa rastgele görülmeli,
  - Yüksek intensiteli (arka plan kan akım sinyalinden 3 Db daha yüksek) olmalı,
  - Bir yöne doğru hareket etmeli,
  - Tipik işitsel komponenti olmalıdır.

MES saptama, serebral anjiyografi, karotis stentleme veya endarterektomi gibi girişimsel işlemlerin monitörizasyonunda kullanılabildiği gibi, karotis stenoz ve darlıklarının embolizasyon riskini belirlemek için de kullanılabilir. MES saptama, hem erken dönem (48 saat) hem uzun dönem (3.-12. ay) için inme riskini artırır (115). Asemptomatik ICA stenozunda, TCD ile mikroemboli saptanması durumunda girişimsel tedavi ya da cerrahi düşünülmesi gerektiği gösterilmiştir (116). Aynı şekilde medikal tedavi etkinliği ya da gerekli hallerde kombine tedavilere geçilmesi kararında etkili olabilir (117).



Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen hastada görülen MES örneği (oklar).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 25 Mart 2019 tarihli ve HNEAH-KAEK 2019/37 sayılı onayı ile başlanmıştır.

İnme veya geçici iskemik atak tanısı ile kliniğimize yatan ve karotis stenozu olan toplam 95 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların karotis darlık oranları, BT anjiyografi çekimi sonrası NASCET sınıflamasına göre yapılmıştır. Karotis plak yapıları ise karotis ultrasonografi sonrası Gray-Weale sınıflamasına göre belirlenmiştir. Hastaların detaylı anamnezleri, risk faktörleri, medikal tedavileri ve görüntülemeleri sonrasında TCD ile mikroemboli (MES) dedeksiyonu yapılmıştır. TCD'de mikroemboli sayısı, bir bölgede yapılan yarım saatlik, ardışık 2 izlem sonucu ortalaması alınarak elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan karşı taraf asemptomatik karotis stenozu olan 36 hastada da aynı araştırma protokolü ile MES taraması yapılmıştır. Dışlama kriterleri olarak inme açısından yüksek riskli kardiyak hastalığı olanlar, radyoterapi ya da cerrahiye bağlı karotis stenozları, temporal penceresi uygun olmayan hastalar ve işlem sırasında tespit edilen ritim bozuklukları seçilmiştir.

Çalışmamızda DWL-multidop T digital cihazı kullanılmıştır. TCD cihazı, temporal pencerede 40-70 mm derinlikte MCA'da baş problemleri yardımı ile sabitlenerek, yarım saat süreli ardışık 2 ölçüm yapılmıştır ve mikroemboli sayıları not edilmiştir. MES sayıları, otomatik olarak algılanan ve artefaktan ayırt edilen programa ek olarak, Uluslararası Hemodinami Topluluğunun MES kriterleri de göz önüne alınarak tespit edilmiştir.

MES sayıları ile karotis darlık oranı ve plak yapısındaki ilişkiye ek olarak, diğer risk faktörleri ile de ilişkisi analiz edilmeye çalışılmıştır. Araştırma kapsamındaki hasta özelliklerine ait verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir. Gruplarda sürekli değişkenlerin karşılaştırmadan önce, normal dağılım varsayımının kontrolünde Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Gruplarda normal dağılım varsayımının karşılandığı üç ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Tek Yönlü Varyans analizi ile

post-hoc analiz için ise Tukey testi kullanılırken, normal dağılım varsayımının karşılanmadığı üç ve daha fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis testi ile post-hoc analiz için ise Bonfferoni düzeltmesi ile Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılımın sağlandığı iki grup karşılaştırmalarında ise Bağımsız Gruplarda t-testi ile normal dağılımın karşılanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Ayrıca anlamlı analiz gösterimlerinde grafiklerden faydalanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 26 istatistik analiz yazılımı aracılığı ile yapılmıştır ve  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırma kriterlerine uyan 95 hastaya ait Tablo 1’de görülen veriler elde edilmiştir.

**Tablo 1.** Araştırma Kapsamında İncelenen Değişkenler

| Araştırma Değişkenleri          |                   |
|---------------------------------|-------------------|
| Hasta Özellikleri               | Birim             |
| Yaş                             | Ort. ( $\pm$ Ss.) |
| Cinsiyet                        | %(n)              |
| Stenoz Özellikleri              | Birim             |
| Darlık Yüzdesi                  | %(n)              |
| Gray-Weale Plak Sınıflandırması | %(n)              |
| Laboratuvar Göstergeleri        | Birim             |
| Kolesterol                      | Ort. ( $\pm$ Ss.) |
| Hdl                             | Ort. ( $\pm$ Ss.) |
| Trigliserid                     | Ort. ( $\pm$ Ss.) |
| Ldl                             | Ort. ( $\pm$ Ss.) |
| B12                             | Ort. ( $\pm$ Ss.) |
| Klinik Özellikler               | Birim             |
| Sigara Tüketim Miktarı          | %(n)              |
| Ek Hastalık Sayısı              | %(n)              |

#### 4. BULGULAR

Araştırmaya kabul edilen hastaların yaş ortalaması 67,83 ( $\pm 10,36$ ) 'tür (44-90 yıl arası). Hastaların %23,2'si (n=22) kadınken %76,8'i (n=73) erkek olup toplam hasta sayısı 95'tir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hastaların Demografik Özelliklerine Yönelik Bulgular

| Klinik Özellikler     |       | Ort.  | Ss.   |
|-----------------------|-------|-------|-------|
| Yaş (44-90 Yıl Arası) |       | 67,83 | 10,36 |
|                       |       | n     | %     |
| Cinsiyet              | Kadın | 22    | 23,2  |
|                       | Erkek | 73    | 76,8  |

**Tablo 3.** Araştırma Kapsamındaki Hastaların Laboratuvar Göstergelerine Yönelik Bulgular

| Göstergeler         | Ort.   | Ss.    |
|---------------------|--------|--------|
| Kolesterol (mg/dl)  | 177,39 | 36,36  |
| Hdl (mg/dl)         | 52,40  | 29,08  |
| Trigliserid (mg/dl) | 152,84 | 92,36  |
| Ldl (mg/dl)         | 120,96 | 52,05  |
| B12 (pg/ml)         | 347,67 | 147,08 |

Hastaların kolesterol ortalaması 177,3 mg/dl ( $\pm 36,36$ ), Hdl ortalaması 52,40 mg/dl ( $\pm 29,08$ ), Trigliserid ortalaması 152,84 mg/dl ( $\pm 92,36$ ) Ldl ortalaması 120,96 mg/dl ( $\pm 52,05$ ) ve B12 ortalaması 347,67 pg/ml ( $\pm 147,08$ ) olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 4.** Araştırma Kapsamındaki Hastaların Sigara Kullanım Durumlarına Yönelik Bulgular

| Sigara Kullanım Durumu | n  | %     |
|------------------------|----|-------|
| Kullanmıyor            | 40 | 42,1  |
| 15- 20 paket yıl       | 11 | 11,6  |
| 21-40 paket yıl        | 33 | 34,7  |
| 41 ve üstü paket yıl   | 11 | 11,6  |
| <i>Toplam</i>          | 95 | 100,0 |

Hastaların %42,1'i (n=40) sigara kullanmamaktadır. %11,6'sının (n=11) 15- 20 paket yıl, %34,7'sinin (n=33) 21-40 paket yıl, %11,6'sının ise (n=11) 41 veya daha fazla paket yıl sigara kullanım öyküsü vardır. (Tablo 4).

**Tablo 5.** Araştırma Kapsamındaki Hastaların Antiagregan Kullanımına Yönelik Bulgular

| Medikal Tedavi Durumu | n  | %     |
|-----------------------|----|-------|
| Kullanmıyor           | 16 | 16,8  |
| ASA                   | 30 | 31,6  |
| Klopidogrel           | 14 | 14,7  |
| ASA ve Klopidogrel    | 35 | 36,8  |
| <i>Toplam</i>         | 95 | 100,0 |

Hastaların %16,8'i (n=16) herhangi bir medikal tedavi almazken, %31,6'sı (n=30) Asetilsalisilik asit (ASA), %14,7'si (n=14) Klopidogrel ve %36,8'i (n=35) ise hem ASA hem Klopidogrel kullanmaktadır (Tablo 5).

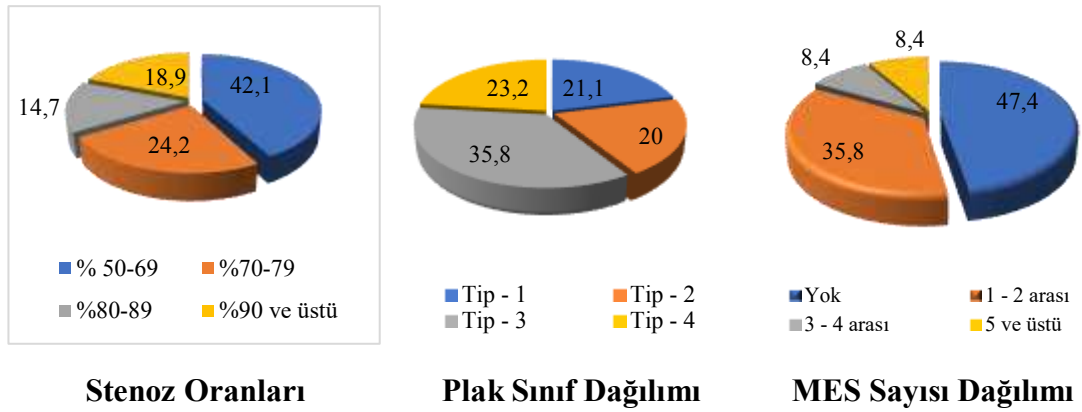
**Tablo 6.** Araştırma Kapsamındaki Hastaların Ek Hastalıklarının Dağılımına Yönelik Bulgular

| Ek Hastalık Durumu | n  | Tüm Katılımcılarda |
|--------------------|----|--------------------|
|                    |    | %                  |
| Hastalık yok       | 18 | 18,9               |
| HT                 | 64 | 67,4               |
| DM                 | 38 | 40,0               |
| KAH                | 13 | 13,7               |
| HL                 | 10 | 10,5               |
| SVO                | 5  | 5,3                |

Hastaların sadece %18,9’unda (n=77) ek bir hastalık yoktur. Ancak hastaların %67,4’ünde (n=64) HT, %40,0’ında (n=38) DM, %13,7’sinde (n=13) KAH, %10,5’inde (n=10) HL ve %5,3’ünde (n=5) SVO öyküsü bulunmaktadır (Tablo 6).

**Tablo 7.** Araştırma Kapsamındaki Hastaların Semptomatik Karotis Stenozlarının Özelliklerine Yönelik Bulgular

| Stenoz Özellikleri              | n             | n  | %     |
|---------------------------------|---------------|----|-------|
| Darlık Yüzdesi (%)              | %50-69        | 40 | 42,1  |
|                                 | %70-79        | 23 | 24,2  |
|                                 | %80-89        | 14 | 14,7  |
|                                 | %90 ve üstü   | 18 | 18,9  |
| Gray-Weale Plak Sınıflandırması | Tip- 1        | 20 | 21,1  |
|                                 | Tip- 2        | 19 | 20,0  |
|                                 | Tip- 3        | 34 | 35,8  |
|                                 | Tip- 4        | 22 | 23,2  |
| MES Sayısı                      | Yok           | 45 | 47,4  |
|                                 | 1-2 arası     | 34 | 35,8  |
|                                 | 3-4 arası     | 8  | 8,4   |
|                                 | 5 ve üstü     | 8  | 8,4   |
|                                 | <i>Toplam</i> | 95 | 100,0 |



**Şekil 5.** Araştırma Kapsamındaki Hastaların Semptomatik Stenozlarının Özelliklerine Yönelik Bulgular

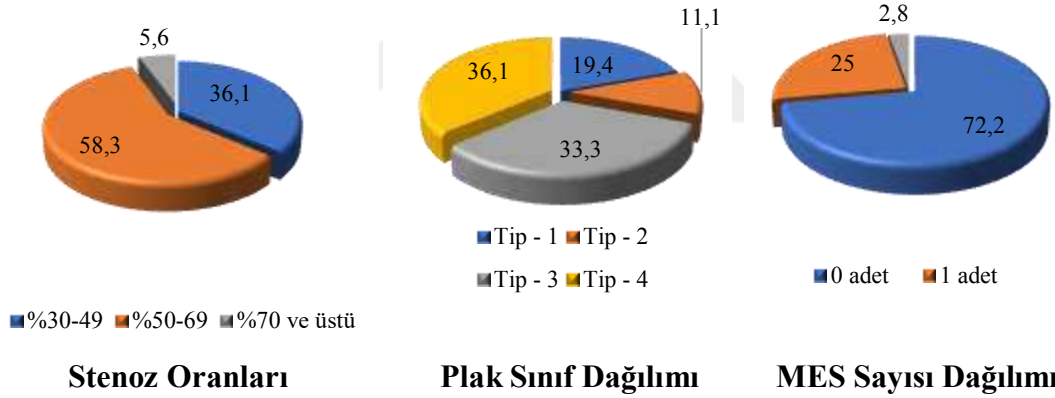
Hastaların semptomatik stenozlarının %42,1'inin (n=40) darlık yüzdesi %50-69 arasında, %24,2'sinin (n=23) darlık yüzdesi %70-79, %14,7'sinin (n=14) darlık yüzdesi %80-89 ve %18,9'unun darlık yüzdesi ise %90 ve üstü olarak belirlenmiştir (Tablo 7, Şekil 5).

Hastaların semptomatik darlıkları Gray-Weale plak sınıflandırması açısından incelendiğinde ise %21,1'i (n=20) Tip-1, %20,0'si (n=19) Tip-2, %35,8'i (n=34) Tip-3 ve %23,2'si (n=22) Tip-4 olarak belirlenmiştir.

Hastaların semptomatik darlıklarından kaynaklı MES sayıları değerlendirildiğinde ise; %47,4'ünde (n=45) MES tespit edilmezken, %35,8'inde (n=34) 1-2 arası MES, %8,4'ünde (n=8) 3-4 arası MES ve %8,4'ünde (n=8) ise 5 ve üstü MES tespit edilmiştir.

**Tablo 8.** Araştırma Kapsamındaki Hastaların Aseptomatik Stenozlarının Özelliklerine Yönelik Bulgular

| Stenoz Özellikleri              | n           | n  | %     |
|---------------------------------|-------------|----|-------|
| Darlık Yüzdesi (%)              | %30-49      | 13 | 36,1  |
|                                 | %50-69      | 21 | 58,3  |
|                                 | %70 ve üstü | 2  | 5,6   |
| Gray-Weale Plak Sınıflandırması | Tip- 1      | 7  | 19,4  |
|                                 | Tip- 2      | 4  | 11,1  |
|                                 | Tip- 3      | 12 | 33,3  |
|                                 | Tip- 4      | 13 | 36,1  |
| MES Sayısı                      | 0 adet      | 26 | 72,2  |
|                                 | 1 adet      | 9  | 25,0  |
|                                 | 2 adet      | 1  | 2,8   |
|                                 | Toplam      | 36 | 100,0 |



**Şekil 6.** Araştırma Kapsamındaki Hastaların Aseptomatik Karotis Stenozlarının Özelliklerine Yönelik Bulgular

Hastaların aseptomatik stenozlarının %36,1'inin (n=13) darlık yüzdesi %30-49 arasında, %58,3'ünün (n=21) darlık yüzdesi %50-69 arasında, %5,6'sının (n=2) darlık yüzdesi %70 ve üstü olarak belirlenmiştir (Tablo 8, Şekil 6).

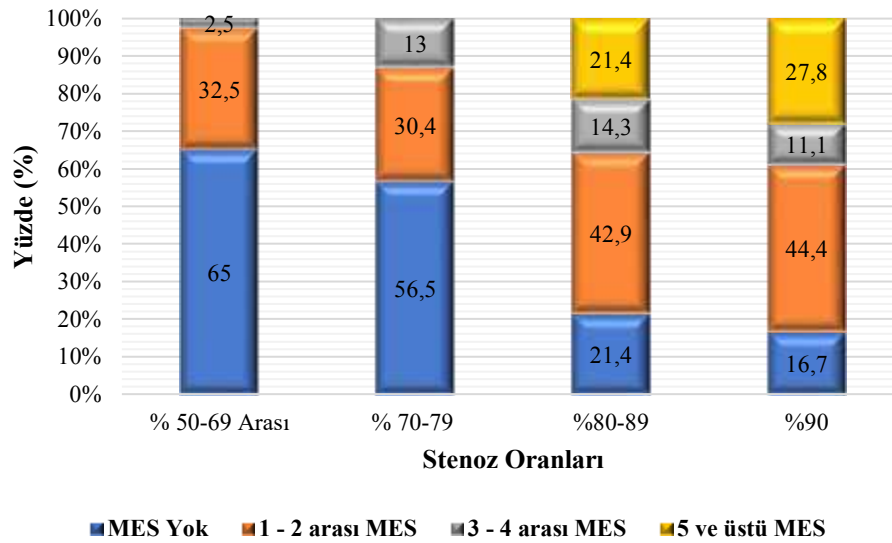
Hastaların aseptomatik darlıkları Gray-Weale plak sınıflandırması açısından incelendiğinde ise; %19,4'ü (n=7) Tip-1, %11,1'i (n=4) Tip-2, %33,3'i (n=12) Tip-3 ve %36,1'si (n=13) Tip-4 olarak belirlenmiştir.

Hastaların asemptomatik darlıklarından kaynaklı MES sayıları değerlendirildiğinde ise; %72,2’inde (n=26) MES tespit edilmezken, %25,0’inde (n=9) 1 adet MES, %2,8’inde (n=1) 2 adet MES tespit edilmiştir.

Hastalardaki semptomatik darlıklarda MES sayıları, darlık yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $X^2=27,836$ ,  $p<0,001$ ).

**Tablo 9.** Semptomatik Karotis Darlıklarında MES Sayılarının Darlık Yüzdeleri Açısından Değerlendirilmesi

|                           |             | MES Sayısı |            |            |           | Toplam | $X^2$ | p             |
|---------------------------|-------------|------------|------------|------------|-----------|--------|-------|---------------|
|                           |             | Yok        | 1- 2 arası | 3- 4 arası | 5 ve üstü |        |       |               |
| <b>Stenoz Yüzdesi (%)</b> | %50-69      | n          | 26         | 13         | 1         | 0      | 40    | 27,836 <0,001 |
|                           |             | %          | 65,0       | 32,5       | 2,5       | 0,0    | 100,0 |               |
|                           | %70-79      | n          | 13         | 7          | 3         | 0      | 23    |               |
|                           |             | %          | 56,5       | 30,4       | 13,0      | 0,0    | 100,0 |               |
|                           | %80-89      | n          | 3          | 6          | 2         | 3      | 14    |               |
|                           |             | %          | 21,4       | 42,9       | 14,3      | 21,4   | 100,0 |               |
|                           | %90 ve üstü | n          | 3          | 8          | 2         | 5      | 18    |               |
|                           |             | %          | 16,7       | 44,4       | 11,1      | 27,8   | 100,0 |               |



**Şekil 7.** Semptomatik Darlıklarda MES Sayılarının Stenoz Oranları Açısından Değerlendirilmesi

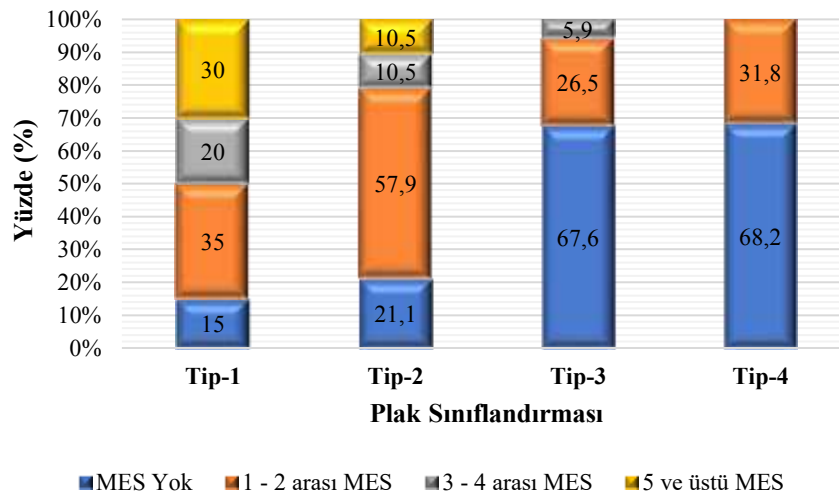
Darlık seviyesi %50-69 olan semptomatik karotis darlıklarının %65,0'inde (n=26) hiç MES tespit edilmemişken, %35'inde (n=14) MES tespit edilmiştir. Ancak %90 ve üstü semptomatik darlık olan katılımcıların %16,7'sinde MES tespit edilmemiş, ayrıca %27,8'inde (n=5) 5 ve üstü sayıda MES görülmüştür. (Tablo 9, Şekil 7).

**Tablo 1.** Semptomatik Darlıklarda MES Sayılarının Gray-Weale Plak Sınıflandırması Açısından Değerlendirilmesi

|                                 |       |   | MES Sayısı |            |            |           | Toplam | X <sup>2</sup> | p      |
|---------------------------------|-------|---|------------|------------|------------|-----------|--------|----------------|--------|
|                                 |       |   | Yok        | 1- 2 arası | 3- 4 arası | 5 ve üstü |        |                |        |
| Gray-Weale Plak Sınıflandırması | Tip 1 | n | 3          | 7          | 4          | 6         | 20     | 33,300         | <0,001 |
|                                 |       | % | 15,0       | 35,0       | 20,0       | 30,0      | 100,0  |                |        |
|                                 | Tip 2 | n | 4          | 11         | 2          | 2         | 19     |                |        |
|                                 |       | % | 21,1       | 57,9       | 10,5       | 10,5      | 100,0  |                |        |
|                                 | Tip 3 | n | 23         | 9          | 2          | 0         | 34     |                |        |
|                                 |       | % | 67,6       | 26,5       | 5,9        | 0,0       | 100,0  |                |        |
|                                 | Tip 4 | n | 15         | 7          | 0          | 0         | 22     |                |        |
|                                 |       | % | 68,2       | 31,8       | 0,0        | 0,0       | 100,0  |                |        |

X<sup>2</sup>=Fisher Kesin Ki-kare testi

Hastalardaki semptomatik darlıklarda MES sayıları, Gray-Weale Plak sınıflandırması açısından istatistiksel anlamlı olarak farklılık göstermektedir (X<sup>2</sup>=33,300, p<0,001).



**Şekil 8.** Semptomatik Darlıklarda MES Sayılarının Gray-Weale Plak Sınıflandırması Açısından Değerlendirilmesi

Tip-4 semptomatik darlıkların %68,2'sinde (n=15) MES yokken, Tip-1 darlıklarda bu oran sadece %15,0'tir (n=3). Ayrıca Tip-1 semptomatik darlıkların %20,0'sinde (n=4) 3-4 arası ve %30'sunda (n=6) 5 ve üstü MES tespit edilmiştir. Tablo 10'da da görüldüğü üzere MES sayısını görülme sıklığı sırasıyla Tip-1, Tip-2, Tip-3 ve en az Tip-4 şeklindedir (Şekil 8).

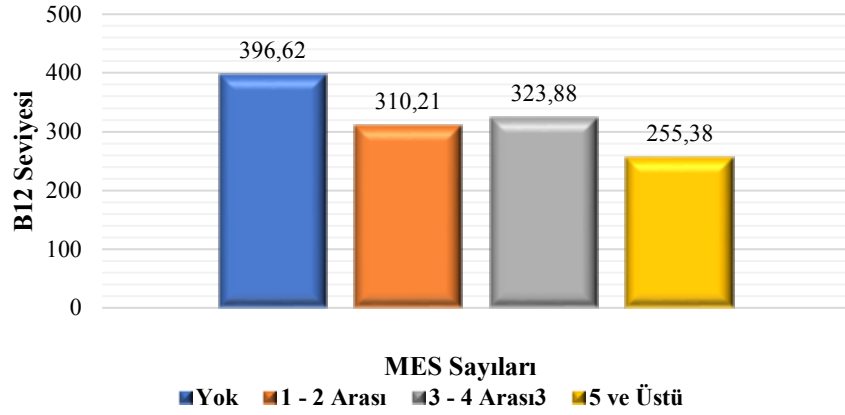
**Tablo 2.** Araştırma Kapsamındaki Hastaların Laboratuvar Göstergelerinin Semptomatik Darlık MES Sayısı Açısından Değerlendirilmesi

| Göstergeler | MES Sayısı | n  | Ort.   | Ss.    | p                  | Post Hoc           |
|-------------|------------|----|--------|--------|--------------------|--------------------|
| Kolesterol  | Yok        | 45 | 173,82 | 36,46  | 0,491 <sup>F</sup> | -                  |
|             | 1- 2 Arası | 34 | 176,15 | 36,83  |                    |                    |
|             | 3- 4 Arası | 8  | 191,63 | 35,78  |                    |                    |
|             | 5 ve Üstü  | 8  | 188,50 | 35,55  |                    |                    |
|             | Toplam     | 95 | 177,39 | 36,36  |                    |                    |
| Hdl         | Yok        | 45 | 51,60  | 30,22  | 0,486 <sup>H</sup> | -                  |
|             | 1- 2 Arası | 34 | 55,74  | 32,26  |                    |                    |
|             | 3- 4 Arası | 8  | 43,38  | 17,25  |                    |                    |
|             | 5 ve Üstü  | 8  | 51,75  | 16,54  |                    |                    |
|             | Toplam     | 95 | 52,40  | 29,08  |                    |                    |
| Trigliserid | Yok        | 45 | 160,47 | 120,25 | 0,573 <sup>H</sup> | -                  |
|             | 1- 2 Arası | 34 | 143,26 | 61,44  |                    |                    |
|             | 3- 4 Arası | 8  | 158,50 | 44,93  |                    |                    |
|             | 5 ve Üstü  | 8  | 145,00 | 54,05  |                    |                    |
|             | Toplam     | 95 | 152,84 | 92,36  |                    |                    |
| Ldl         | Yok        | 45 | 124,18 | 68,45  | 0,567 <sup>H</sup> | -                  |
|             | 1- 2 Arası | 34 | 113,59 | 32,83  |                    |                    |
|             | 3- 4 Arası | 8  | 127,00 | 28,68  |                    |                    |
|             | 5 ve Üstü  | 8  | 128,13 | 24,49  |                    |                    |
|             | Toplam     | 95 | 120,96 | 52,05  |                    |                    |
| B12         | Yok        | 45 | 396,62 | 146,87 | 0,003 <sup>H</sup> | 1-4 <sup>**U</sup> |
|             | 1- 2 Arası | 34 | 310,21 | 126,05 |                    |                    |
|             | 3- 4 Arası | 8  | 323,88 | 165,13 |                    |                    |
|             | 5 ve Üstü  | 8  | 255,38 | 141,86 |                    |                    |
|             | Toplam     | 95 | 347,67 | 147,07 |                    |                    |

F: Tek Yönlü Varyans Analizi, H:Kruskal Wallis H Testi, U: Mann Whitney U Testi,

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

Hastaların kolesterol, Hdl, trigliserid, Ldl seviyelerinin semptomatik karotis stenozunda MES sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ).



**Şekil 9.** Araştırma Kapsamındaki Hastaların B12 Seviyelerinin Semptomatik Darlık MES Sayısı Açısından Değerlendirilmesi

Hastaların B12 seviyeleri semptomatik karotis stenozunda MES sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,003$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, semptomatik karotis stenozunda hiç MES tespit edilmeyen hastaların 396,62 ( $\pm 146,87$ ), B12 seviyeleri, 5 ve üstü MES tespit edilen hastaların B12 seviyelerinden 255,38 ( $\pm 141,86$ ) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek seviyede tespit edilmiştir ( $p<0,01$ ) (Tablo 11, Şekil 9).

**Tablo 3.** Semptomatik Karotis Darlık MES Sayılarının Sigara Tüketim Miktarı Açısından Değerlendirilmesi

| Sigara İçme Durumu    |              | MES Sayısı |            |            |           |      | Toplam | X <sup>2</sup> | p     |
|-----------------------|--------------|------------|------------|------------|-----------|------|--------|----------------|-------|
|                       |              | Yok        | 1- 2 arası | 3- 4 arası | 5 ve üstü |      |        |                |       |
| Aylık Tüketim Miktarı | Kullanmıyor  | n          | 20         | 11         | 4         | 5    | 40     | 6,594          | 0,434 |
|                       |              | %          | 50,0       | 27,5       | 10,0      | 12,5 | 100,0  |                |       |
|                       | 15- 20 paket | n          | 7          | 4          | 0         | 0    | 11     |                |       |
|                       | yıl          | %          | 63,6       | 36,4       | 0,0       | 0,0  | 100,0  |                |       |
|                       | 21-40 paket  | n          | 13         | 15         | 2         | 3    | 33     |                |       |
|                       | yıl          | %          | 39,4       | 45,5       | 6,1       | 9,1  | 100,0  |                |       |
|                       | 41 ve üstü   | n          | 5          | 4          | 2         | 0    | 11     |                |       |
|                       | yıl          | %          | 45,5       | 36,4       | 18,2      | 0,0  | 100,0  |                |       |

X<sup>2</sup>=Fisher Kesin Ki-kare testi

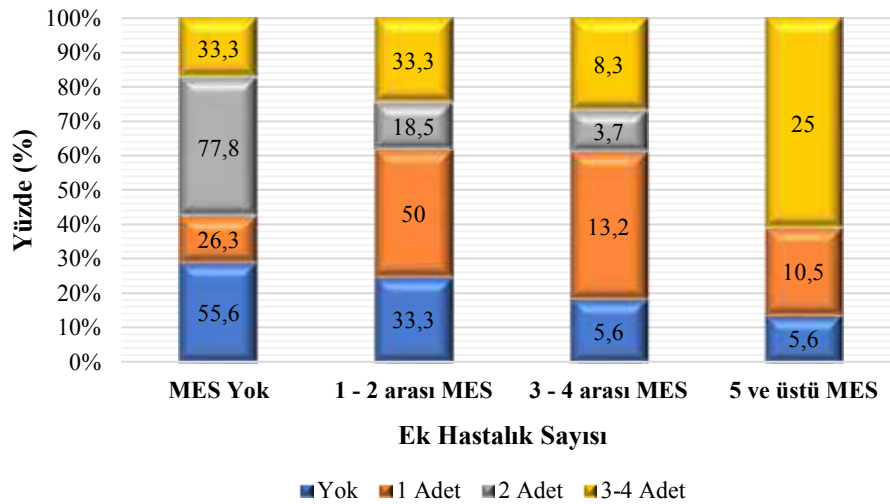
Hastaların semptomatik darlık MES sayıları, sigara tüketim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ( $X^2=6,594$ ,  $p=0,434$ ) (Tablo 12).

**Tablo 4.** Semptomatik Darlık MES Sayılarının Ek Hastalık Sayıları Açısından Değerlendirilmesi

| Ek Hastalık Durumu |          |   | MES Sayısı |            |            |           | Toplam | $X^2$  | p     |
|--------------------|----------|---|------------|------------|------------|-----------|--------|--------|-------|
|                    |          |   | Yok        | 1- 2 arası | 3- 4 arası | 5 ve üstü |        |        |       |
| Ek Hastalık Sayısı | Yok      | n | 10         | 6          | 1          | 1         | 18     | 21,169 | 0,004 |
|                    |          | % | 55,6       | 33,3       | 5,6        | 5,6       | 100,0  |        |       |
|                    | 1 Adet   | n | 10         | 19         | 5          | 4         | 38     |        |       |
|                    |          | % | 26,3       | 50,0       | 13,2       | 10,5      | 100,0  |        |       |
|                    | 2 Adet   | n | 21         | 5          | 1          | 0         | 27     |        |       |
|                    |          | % | 77,8       | 18,5       | 3,7        | 0,0       | 100,0  |        |       |
|                    | 3-4 Adet | n | 4          | 4          | 1          | 3         | 12     |        |       |
|                    |          | % | 33,3       | 33,3       | 8,3        | 25,0      | 100,0  |        |       |

$X^2$ =Fisher Kesin Ki-kare testi

Hastaların semptomatik darlık MES sayıları, ek hastalık sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ( $X^2=21,169$   $p=0,004$ ) (Tablo 13).



**Şekil 10.** Semptomatik Karotis Darlık MES Sayılarının Ek Hastalık Sayıları Açısından Değerlendirilmesi

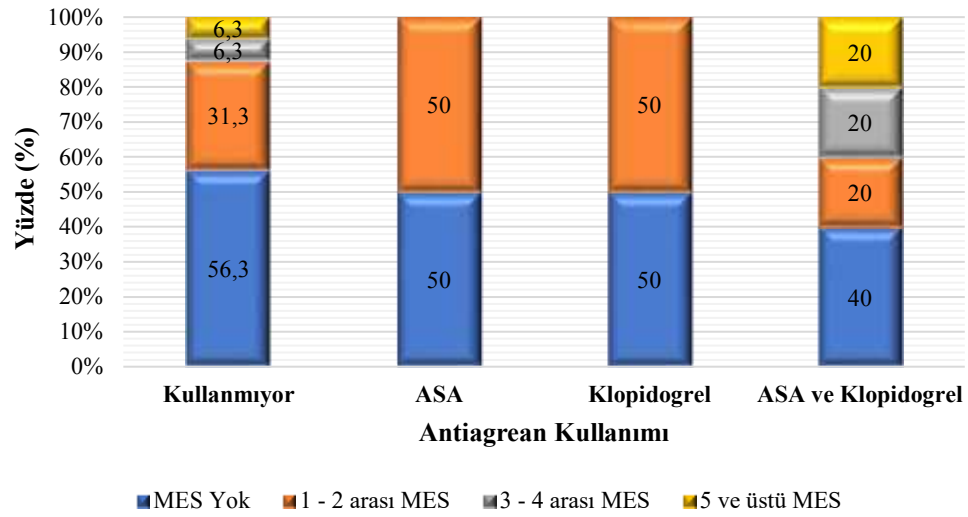
Hastalardan semptomatik karotis stenoza hiç ek hastalığı olmayanların %55,6'sında (n=10) MES tespit edilememişken, 3-4 arası ek hastalığı olan da bu oran %33,3'tür (n=4). Ayrıca 3-4 ek hastalığı olan hastaların %25,0'inde (n=3) 5 ve üstü MES tespit edilmiştir (Şekil 10).

**Tablo 5.** Semptomatik Darlık MES Sayılarının Antiagregan Kullanım Durumu Açısından Değerlendirilmesi

| Antiagregan Kullanım Durumu |                    | MES Sayısı |            |            |           | Toplam | X <sup>2</sup> | p     |
|-----------------------------|--------------------|------------|------------|------------|-----------|--------|----------------|-------|
|                             |                    | Yok        | 1- 2 arası | 3- 4 arası | 5 ve üstü |        |                |       |
| Antiagregan                 | Kullanmıyor        | n 9        | 5          | 1          | 1         | 16     | 21,084         | 0,004 |
|                             |                    | % 56,3     | 31,3       | 6,3        | 6,3       | 100,0  |                |       |
|                             | ASA                | n 15       | 15         | 0          | 0         | 30     |                |       |
|                             |                    | % 50,0     | 50,0       | 0,0        | 0,0       | 100,0  |                |       |
|                             | Klopidogrel        | n 7        | 7          | 0          | 0         | 14     |                |       |
|                             |                    | % 50,0     | 50,0       | 0,0        | 0,0       | 100,0  |                |       |
|                             | ASA VE Klopidogrel | n 14       | 7          | 7          | 7         | 35     |                |       |
|                             |                    | % 40,0     | 20,0       | 20,0       | 20,0      | 100,0  |                |       |

X<sup>2</sup>=Fisher Kesin Ki-kare testi

Antiagregan kullanmayan hastaların %56,3'ünde (n=9) hiç MES tespit edilememişken, bu oran ASA kullanan hastalarda %50 (n=15), klopidogrel kullanan hastalarda %50 (n=7) ve ASA ve klopidogrel kullanan hastalarda ise %40 (n=7) olarak tespit edilmiştir (Tablo 14, Şekil 11). Bu verilere göre antiagregan kullanımı ile MES sayısı azalması arasında ilişki gösterilememiştir.



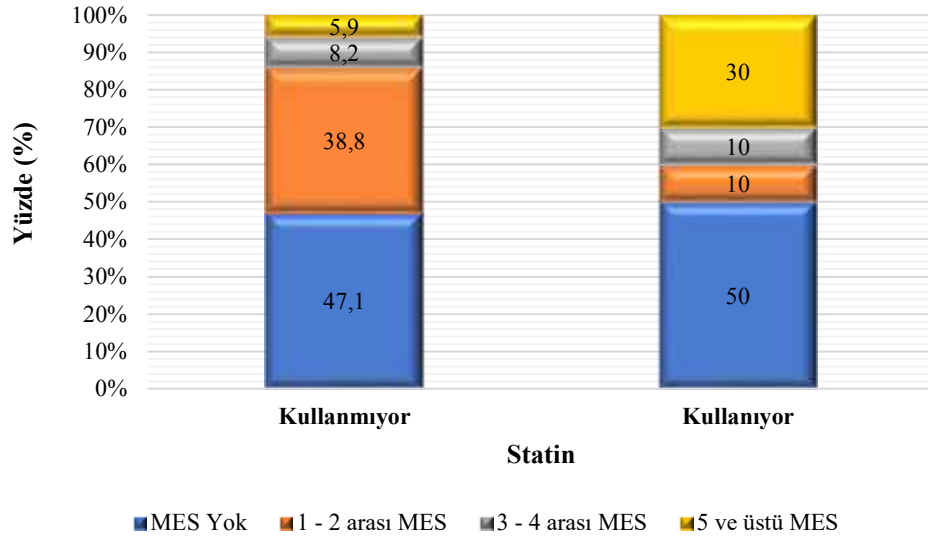
**Şekil 11.** Semptomatik Karotis Darlık MES Sayılarının Antiagregan Kullanım Durumu Açısından Değerlendirilmesi

**Tablo 6.** Semptomatik Karotis Darlık MES Sayılarının Statin Kullanım Durumu Açısından Değerlendirilmesi

| Statin Kullanım Durumu |             | MES Sayısı |             |             |           | Toplam | X <sup>2</sup> | p           |
|------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|-----------|--------|----------------|-------------|
|                        |             | Yok        | 1 - 2 arası | 3 - 4 arası | 5 ve üstü |        |                |             |
| Statin                 | Kullanmıyor | n          | 40          | 33          | 7         | 5      | 85             | 7,230 0,045 |
|                        |             | %          | 47,1        | 38,8        | 8,2       | 5,9    | 100,0          |             |
|                        | Kullanıyor  | n          | 5           | 1           | 1         | 3      | 10             |             |
|                        |             | %          | 50,0        | 10,0        | 10,0      | 30,0   | 100,0          |             |

X<sup>2</sup>=Fisher Kesin Ki-kare testi

Statin kullanmayan hastaların %47,1'ünde (n=40) MES tespit edilmemişken, bu oran statin kullanan hastalarda %50 (n=5) olarak tespit edilmiştir (Tablo 15, Şekil 12). Bu bulgulara göre statin kullanan hastalarda MES sayısının daha az seviyede olmadığı görülmektedir.



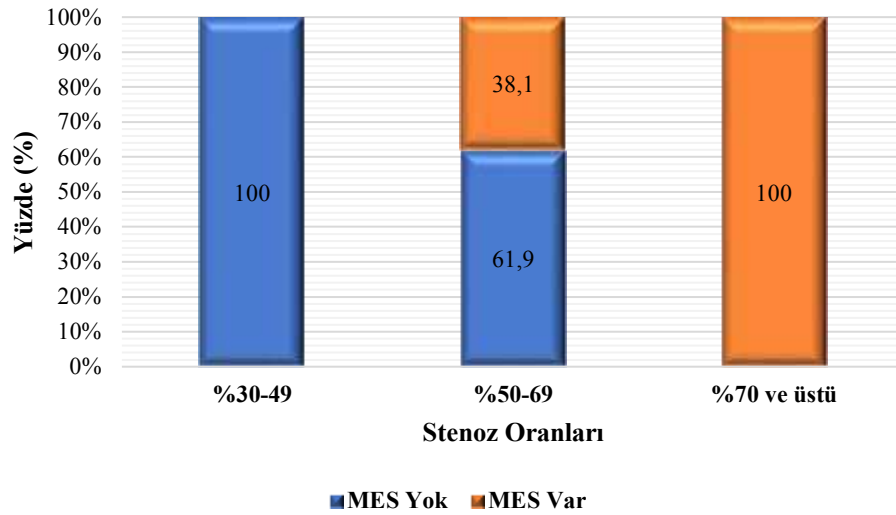
**Şekil 12.** Semptomatik Darlık MES Sayılarının Statin Kullanım Durumu Açısından Değerlendirilmesi

**Tablo 7.** Asemptomatik Darlıklarda MES Sayılarının Darlık Yüzdeleri Açısından Değerlendirilmesi

|                    |             |   | MES Durumu |       | Toplam | X <sup>2</sup> | p     |
|--------------------|-------------|---|------------|-------|--------|----------------|-------|
|                    |             |   | Yok        | Var   |        |                |       |
| Stenoz Yüzdesi (%) | %30-49      | n | 13         | 0     | 13     | 11,078         | 0,001 |
|                    |             | % | 100,0      | 0,0   | 100,0  |                |       |
|                    | %50-69      | n | 13         | 8     | 21     |                |       |
|                    |             | % | 61,9       | 38,1  | 100,0  |                |       |
|                    | %70 ve üstü | n | 0          | 2     | 2      |                |       |
|                    |             | % | 0,0        | 100,0 | 100,0  |                |       |
|                    |             |   |            |       |        |                |       |
|                    |             |   |            |       |        |                |       |

X<sup>2</sup>=Fisher Kesin Ki-kare testi

Hastalardaki asemptomatik darlıklarda MES sayıları, stenoz yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı olarak farklılık göstermektedir (X<sup>2</sup>=1,078, p<0,001).



**Şekil 1.** Asemptomatik Darlıklarda MES Sayılarının Stenoz Yüzdeleri Açısından Değerlendirilmesi

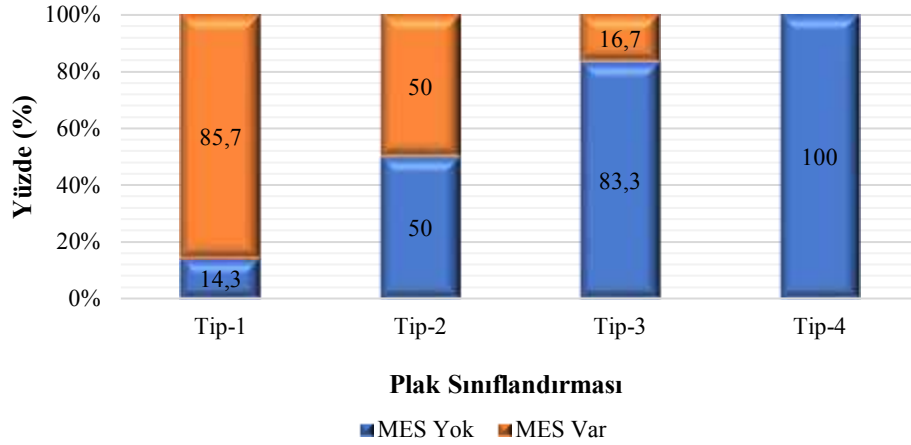
Darlık seviyesi %30-49 olan asemptomatik karotis darlıklarında (n=13) MES tespit edilmemişken, %50-69 darlık olan hastalarda MES bulunmama oranı %61,9 (n=13) olarak bulunmuştur. Ancak darlık seviyesi %70 ve üstü olan hastaların %100'ünde (n=2), %50-69 olan hastaların %38,1'inde MES bulunmuş; darlık oranı %30-49 olan hastalarda ise MES tespit edilmemiştir. Elde edilen verilere göre darlık yüzdesi arttıkça tespit edilen MES sayısı da artmaktadır (Tablo 16, Şekil 13).

**Tablo 8.** Asemptomatik Karotis Darlıklarında MES Sayılarının Gray-Weale Plak Sınıflandırması Açısından Değerlendirilmesi

|                                       |       |   | MES Durumu |      | Toplam | X <sup>2</sup> | p      |
|---------------------------------------|-------|---|------------|------|--------|----------------|--------|
|                                       |       |   | Yok        | Var  |        |                |        |
| Gray-Weale<br>Plak<br>Sınıflandırması | Tip 1 | n | 1          | 6    | 7      | 17,359         | <0,001 |
|                                       |       | % | 14,3       | 85,7 | 100,0  |                |        |
|                                       | Tip 2 | n | 2          | 2    | 4      |                |        |
|                                       |       | % | 50,0       | 50,0 | 100,0  |                |        |
|                                       | Tip 3 | n | 10         | 2    | 12     |                |        |
|                                       |       | % | 83,3       | 16,7 | 100,0  |                |        |
|                                       | Tip 4 | n | 13         | 0    | 13     |                |        |
|                                       |       | % | 100,0      | 0,0  | 100,0  |                |        |

X<sup>2</sup>=Fisher Kesin Ki-kare testi

Hastalardaki asemptomatik darlıklarda MES sayıları, Gray-Weale Plak sınıflandırması açısından istatistiksel anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $X^2=17,359$ ,  $p<0,001$ ).



**Şekil 14.** Asemptomatik Darlıklarda MES Sayılarının Gray-Weale Plak Sınıflandırması Açısından Değerlendirilmesi

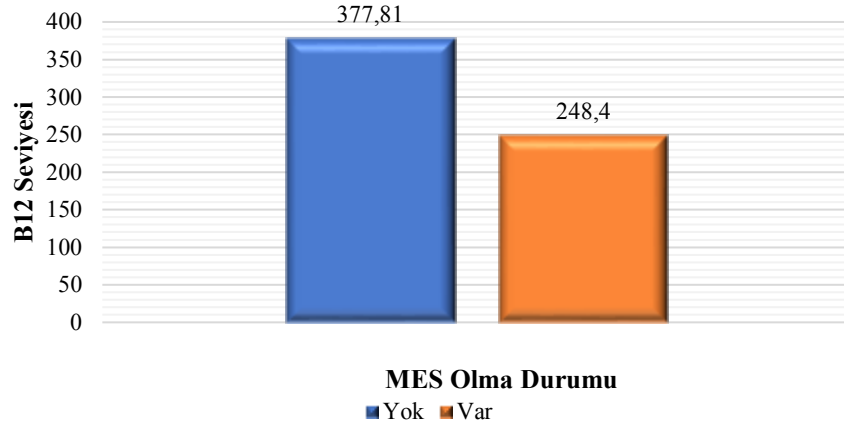
Tip-4 asemptomatik darlıklarda ( $n=13$ ) MES yokken, bu oran Tip-3 darlıklarda %83,3 ( $n=10$ ), Tip-2 darlıklarda %50 ( $n=2$ ) ve Tip-1 darlıklarda ise %14,3 ( $n=1$ ) tür. Ancak Tip-1 darlıkları %85,7'sinde ( $n=6$ ), Tip-2 darlıkların %50'sinde ( $n=2$ ) ve Tip 3 darlıkların ise %16,7'sinde MES tespit edilirken, Tip-4 darlıklarda MES tespit edilmemiştir. Elde edilen verilere göre MES sayısını görölme sıklığı sırasıyla Tip-1, Tip-2, Tip-3 ve en az Tip-4 şeklindedir (Tablo 17, Şekil 14).

**Tablo 9.** Araştırma Kapsamındaki Hastaların Laboratuvar Göstergelerinin Asemptomatik Darlık MES Sayısı Açısından Değerlendirilmesi

| Göstergeler         | MES Sayısı | n  | Ort.   | Ss.    | t      | p            |
|---------------------|------------|----|--------|--------|--------|--------------|
| Kolesterol (mg/dl)  | Yok        | 26 | 183,62 | 26,85  | 90,393 | 0,697        |
|                     | Var        | 10 | 180,00 | 17,52  |        |              |
| Hdl (mg/dl)         | Yok        | 26 | 51,50  | 18,25  | -1,550 | 0,130        |
|                     | Var        | 10 | 65,20  | 34,74  |        |              |
| Trigliserid (mg/dl) | Yok        | 26 | 177,12 | 130,35 | 0,900  | 0,375        |
|                     | Var        | 10 | 139,10 | 38,78  |        |              |
| Ldl (mg/dl)         | Yok        | 26 | 127,35 | 80,3   | 0,095  | 0,925        |
|                     | Var        | 10 | 124,90 | 7,62   |        |              |
| B12 (pg/ml)         | Yok        | 26 | 377,81 | 139,56 | 2,611  | <b>0,013</b> |
|                     | Var        | 10 | 248,40 | 113,56 |        |              |

t: Bağımsız Gruplar için t-testi

Araştırma kapsamındaki hastaların kolesterol, Hdl, trigliserid, Ldl seviyelerinin asemptomatik karotis darlık MES sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 18).



**Şekil 15.** Araştırma Kapsamındaki Hastaların Laboratuvar Göstergelerinin Asemptomatik Darlık MES Sayısı Açısından Değerlendirilmesi

Hastaların B12 seviyeleri asemptomatik darlık MES sayılarının açısından istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir ( $t=2,611$ ,  $p=0,013$ , Şekil 15). Asemptomatik darlıklarda MES tespit edilmeyen hastaların  $377,81 \text{ pg/ml}$  ( $\pm 139,56$ ), B12 seviyeleri, MES tespit edilen hastaların B12 seviyelerinden  $248,40 \text{ pg/ml}$  ( $\pm 113,56$ ) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek seviyede tespit edilmiştir ( $p=0,013$ ).

**Tablo 10.** Asemptomatik Karotis Darlık MES Sayılarının Sigara Tüketim Miktarı Açısından Değerlendirilmesi

| Sigara İçme Durumu    |              |   | MES Durumu |      | Toplam | $X^2$ | p     |
|-----------------------|--------------|---|------------|------|--------|-------|-------|
|                       |              |   | Yok        | Var  |        |       |       |
| Aylık Tüketim Miktarı | Kullanmıyor  | n | 13         | 8    | 21     | 4,178 | 0,217 |
|                       |              | % | 61,9       | 38,1 | 100,0  |       |       |
|                       | 15- 20 paket | n | 1          | 1    | 2      |       |       |
|                       |              | % | 50,0       | 50,0 | 100,0  |       |       |
|                       | 21-40 paket  | n | 7          | 1    | 8      |       |       |
|                       |              | % | 87,5       | 12,5 | 100,0  |       |       |
|                       | 41 ve üstü   | n | 5          | 0    | 5      |       |       |
|                       |              | % | 100,0      | 0,0  | 100,0  |       |       |

$X^2$ =Fisher Kesin Ki-kare testi

Hastaların asemptomatik darlık MES varlığı, sigara tüketim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ( $X^2=4,178$ ,  $p=0,217$ ) (Tablo 19).

**Tablo 11.** Asemptomatik Karotis Darlık MES Sayılarının Ek Hastalık Sayıları Açısından Değerlendirilmesi

| Ek Hastalık Durumu |          |   | MES Durumu |      | Toplam | X <sup>2</sup> | p     |
|--------------------|----------|---|------------|------|--------|----------------|-------|
|                    |          |   | Yok        | Var  |        |                |       |
| Ek Hastalık Sayısı | Yok      | n | 6          | 0    | 6      | 5,002          | 0,163 |
|                    |          | % | 100,0      | 0,0  | 100,0  |                |       |
|                    | 1 Adet   | n | 6          | 6    | 12     |                |       |
|                    |          | % | 50,0       | 50,0 | 100,0  |                |       |
|                    | 2 Adet   | n | 6          | 2    | 8      |                |       |
|                    |          | % | 75,0       | 25,0 | 100,0  |                |       |
|                    | 3-4 Adet | n | 8          | 2    | 10     |                |       |
|                    |          | % | 80,0       | 20,0 | 100,0  |                |       |

$X^2$ =Fisher Kesin Ki-kare testi

Hastaların asemptomatik darlık MES varlığı, ek hastalık sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ( $X^2=5,002$ ,  $p=0,163$ ) (Tablo 20).

## 5. TARTIŞMA

İlk olarak 1990 yılında M.P. Spencer'ın TCD mikroemboli dedeksiyonu hakkında makalesinin yayınlanması sonrası bu alanda çalışmalar devam etmiştir. TCD'nin kolay uygulanır, tekrarlanabilir ve ekonomik olması; bütün dünyada en çok dizabiliteye neden olan serebrovasküler hastalıklarda kullanımının önünü açmıştır.

Ritter ve ark., 14 çalışmanın sonuçlarıyla yayınladıkları derlemede, 586 semptomatik karotis stenozu olan hastada MES pozitif olma sıklığını %43, 1066 asemptomatik karotis stenozu olan hastada ise MES pozitif oranını %10 bulmuşlardır (118). Bizim çalışmamızda semptomatik hastalarda MES pozitif oranı %52,6 iken, asemptomatik hastalarda bu oran %27,8'dir. MES pozitif olma oranı ile karotis stenozu derecesi ile arasında anlamlı bir ilişki göstermişlerdir ( $p<0.0001$ ). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde karotis stenozu derecesi ile MES sayıları arasındaki ilişki saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Derlemede, MES pozitif ve MES negatif hastalar inme riski açısından takibe alınmış ve MES pozitif hastalarda inme sıklığı anlamlı yüksek bulunmuştur (OR: 7.5 %95 CI: 3.6-15.4;  $p<0.001$ ).

Karotis plaklarının darlık oranından bağımsız olarak, plak tipleri de MES oluşumunda rol oynayabilir. Zuromskis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya 197 semptomatik karotis stenozu olan hasta dahil edilmiş ve Gray-Weale skalasına göre plak tipleri belirlenmiştir(119). Karotis plak tipleri ile MES pozitif olma oranı arasında ilişki gösterilememiş olsa da daha sonra, Tip 1 ve 2 predominant ekolusent, Tip 3 ve 4 predominant ekojenik olarak gruplandırılmış ve MES pozitif olma oranı ile ilişki gösterilmiştir ( $p=0.07$ ). Bizim çalışmamızda da MES pozitif olma oranı sırasıyla Tip 1,2,3,4 olarak sıralanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $X^2=33,300$ ,  $p<0,001$ ). Çalışmada ayrıca yaş, cinsiyet, sigara içme, hipertansiyon, hiperlipidemi ile MES pozitifliği ilişkisi araştırılmış ve anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da sigara kullanımı, hiperlipidemi ile MES sayıları arasında ilişki bulunamamıştır ancak hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı gibi ek hastalık sayısı arttıkça MES sayısının arttığı gösterilmiştir ( $p=0.004$ ). Çalışmamızda hiç ek hastalığı olmayan semptomatik karotis stenozlu hastaların %55,6'sında ( $n=10$ ) tespit edilen MES yokken, 3-4 arası ek hastalığı

olanlarda bu oran %33,3'tür (n=4). Ayrıca 3-4 ek hastalığı olan hastaların %25,0'inde (n=3) 5 ve üstü MES tespit edilmiştir.

Topakian ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise, asemptomatik karotis stenozunda ekolusent plaklardaki görülen mikroembolik sinyallerin yıllık inme riskine etkisi gösterilmeye çalışılmıştır (120). Toplam 435 hastanın dahil edildiği çalışmada, %70 den fazla asemptomatik karotis stenozu olan hastalar dahil edilmiş, demografik özellikleri belirlenmiş ve plak tiplerine göre ayrılmışlardır. TCD ile mikroemboli sayılan 428 hastanın 73'ünde (%17,1) MES saptanmış, MES ile plak tipi ve darlık derecesi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (p=0.207). Ancak ekolusent plaklardaki yıllık inme riskinin anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir (hazard ratio (HR) 6.43, %95 CI, p=0.019). Aynı hastalarda MES pozitif bulunduğunda ise riskinin daha çok arttığı gösterilmiştir (HR 10.61, %95, P=0.0003). Sadece ekolusent plaklarda inme için pozitif prediktif değer %9,9 iken, MES görüldüğünde ise bu oranın %18,5 olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda asemptomatik karotis stenozu olan 36 hastada; Tip-4 asemptomatik darlıkların (n=13) hiçbirinde MES yokken, bu oran Tip-3 darlıklarda %83,3 (n=10), Tip-2 darlıklarda %50 (n=2) ve Tip-1 darlıklarda ise %14,3 (n=1) olduğu görülmüş olup, ekolusent plaklarda MES pozitif olma oranının arttığı gösterilmiştir (p<0.001).

Asemptomatik karotis stenozlarıyla ilgili Spence ve ark. yaptığı bir çalışmada ise %60'dan fazla stenozu olan 319 hasta çalışmaya dahil edilmiştir ve MES pozitifliği ile inme riski arasındaki ilişki araştırılmıştır (17). İlk yapılan baz TCD incelemesinde MES pozitif olan hastalarda 1.yılda yapılan incelemede MES pozitif oranı %34,4 olup, başlangıçta MES negatif olanlarda bu oran %1,4 bulunmuştur (p<0.0001). MES pozitif olan grupta 1.yılda inme insidansı %15,6 iken, MES negatif grupta %1 olarak görülmüştür (p<0.0001). MES sayıları ile antiagregan, statin kullanımı ve sigara dışındaki risk faktörleri ile anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Semptomatik ve asemptomatik karotis stenozlarında endovasküler tedavi ile en iyi medikal tedavi seçimi tartışılırken, statin tedavisi ile iskemik inmeye neden olduğu bilinen MES sayımının değişimi gösterilmek istenmiştir. Safouris ve ark. yayınladığı meta-analizde, 8 çalışmadan toplam 610 hastaya bakılmış ve statin tedavisi ile MES sayısının değişimi incelenmiştir (121). 610 hastanın %54 statin

tedavisi almakta olup, çalışmalar arasında heterojenite bulunmakla beraber ( $I^2=52\%$ ) alan grupta MES sayısı anlamlı düşük bulunmuştur. (risk ratio=0.67; 95% CI, 0.45-0,98) Alt grup analizlerde ise yüksek doz statin tedavisiyle (atorvastatin 80 mg ya da rosuvastatin 40 mg günlük) heterojenite olmadan MES sayısının anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir. (risk ratio=0.23; 95% CI, 0.006-0.88) Statinlerle ilgili bir diğer çalışma ise Spence ve ark. tarafından yapılmıştır(122). Toplam 468 hastanın dahil edildiği çalışmada statin tedavi öncesi MES görülme oranı %12,6 iken, tedavi sonrası bu oran %3,7 ye düşmüştür ( $p<0.001$ ). Bizim çalışmamızda ise toplam 95 hastanın yalnızca 10 tanesi statin tedavisi almakta olup, alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel fark gösterilememiştir ( $p=0.045$ ).

Karotis ultrasonografi, her ne kadar sınıflandırmaya ve objektif bulgulara dayalı olsa da kullanıcı yorumu içerdiğinden, çalışmamızda hastalar yalnız bir radyolog tarafından değerlendirildi. Mitchell ve ark. ise yayınladıkları çalışmada; daha objektif olması adına plak histopatoloji bulguları ve MES sayıları arasındaki ilişkiye bakmışlardır(123). Çalışmaya karotis endarterektomi yapılacak 60 hasta kabul edilmiş olup (37 semptomatik, 23 asemptomatik), işlem öncesi MES sayıları kayıt altına alınmıştır. Hastalarda endarterektomi sırasında deneyimli bir cerrah tarafından ülser derinliğine göre cerrahi ülserasyon skoru hesaplanmıştır. Bu skorlamaya göre mikroskopla görülebilenler 1, daha küçük büyütme ile görülebilenler 2, intermedia derinliğinde olanlar 3, arteryel duvar media tabakasına gelen ve 3 mm'den derin olanlar 4 puan almaktadır. Endarterektomi sonrası ise plaklar; AHA önerileri uyarınca histolojik kalsifikasyona sokulmuşlardır. Buna göre hemosiderin ve inflamasyon yoksa 0, minimal ise 1, orta derecede ise 2 ve yaygın ise 3 olarak sınıflanmaktadır. Çalışma sonuçlarına göre 23 asemptomatik hastanın 5'inde, 37 semptomatik hastanın 10 unda MES saptanmıştır ve istatistiksel anlamda fark yoktur ( $p=0.88$ ). MES sayıları ile ülserasyon skoru arasındaki ilişki ise, semptomatik ya da asemptomatik olmasından bağımsız olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.034$ ) ve ülserasyon skorundaki 1 basamak yükselmenin MES bulunma olasılığını 5,86 kat arttırdığı gösterilmiştir (95% CI 1.55, 43.4). Histopatolojik sınıflama ile MES sayıları arasında ise anlamlı ilişki gösterilememiştir ( $p> 0.05$ ). Bu çalışma, diğer çalışmaların aksine semptomatik ve asemptomatik karotis stenozları arasında fark bulamamıştır ancak kısıtlılıkları arasında emboli nedeni olabilecek

atriyal fibrilasyon gibi kalp hastalıklarını dışlamaması yer alır. Bizim çalışmamızda ülsere plaklar not edilmemiştir ancak ülsere plakların Tip 1 ve Tip 2 plaklar olduğu bilinmektedir ve çalışmamızda bu plaklarda MES'lerin daha sık olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir.

Ülsere plaklarla ilgili bir diğer çalışma ise Madani ve ark. tarafından yayınlanan 3D ultrasonografi destekli çalışmadır. Asemptomatik karotis stenozu ile takip edilen (stenoz oranı>%60) toplam 253 hastanın, 3D ultrasonografi yardımı ile karotis ülsere plak sayısı not edilmiş, TCD ile mikroemboli dedeksiyonu yapılmış ve daha sonra hastalar inme, ölüm açısından 3 yıl izleme alınmışlardır. Çalışma sonunda 2 ve üzeri ülsere plağı olan 42 hastanın 6'sında (%14,3) mikroemboli tespit edilirken, 2'nin altında ülsere plağın olan 211 hastanın 9'unda (%4,3) mikroemboli tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.02$ ). 2 ve üzeri ülsere plağı olan ve TCD de mikroemboli saptanan hastalarda, 3 yıllık izlemde inme, ölüm ve geçici iskemik inme oranının yüksek olduğu görülmüştür (%26,7 vs %3,8,  $p=0.004$ ).

## 6. SONUÇ

Karotis plakları ve darlıkları, inme için bilinen risk faktörüdür ve en doğru tedavi için çalışmalar devam etmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda medikal tedavinin etkinliğinin arttığının gösterilmesi, karotis stentleme ve endarterektomiye bağlı komplikasyonların görülmesi sonrası hastalar için en doğru seçim tartışılmaktadır.

2018 ESVS (European Society for Vascular Surgery) kılavuzuna göre; asemptomatik karotis stenozunda TCD ile MES saptanması inme için yüksek risk faktörüdür ve bu hastalarda KAS de klas 2b, seviye B olarak tavsiye edilmektedir.

Bu çalışmada öncelikle karotis plak yapısı ve darlık oranlarının MES ile ilişkisini göstermek amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda, plaklardaki ekolusent ve darlık oranı arttıkça MES görülme sıklığının arttığını istatistiksel olarak gösterilmiştir. MES pozitif olan hastalarda inme sıklığının arttığının gösterilmesi ile birlikte, TCD ile yüksek riskli hastaları belirlemenin, tedavi stratejisi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

## 7. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tezi yazan, tez danışmanı ve tez yazım süresi boyunca katkı sağlayan ve ilerleyen zamanlarda bilimsel araştırma makalesi olarak düzenlenerek yazılırken isminin yer alacağı şahıslar arasında karar vermelerini uygunsuz şekilde etkileyebilecek tarzda yazı ile alakalı maddi ve manevi çıkar çatışması yoktur. Yazı ile ilgili olarak hiçbir kuruluştan destek alınmamış olup, bu çalışma uzmanlık tezi kapsamında yürütülmüştür.



## 8. KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Krishnamurthi R V., Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: The GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161–76.
2. M. A. No Title. Beyin Damar Hast ve Demans. (Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması Sonuçları ve Çözümleri).
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. Vol. 137, *Circulation*. 2018. 67–492 p.
4. Krishnamurthi R V., Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190–202.
5. Sealy-Jefferson S, Wing JJ, Sánchez BN, Brown DL, Meurer WJ, Smith MA, et al. Age- and ethnic-specific sex differences in stroke risk. *Gend Med [Internet]*. 2012;9(2):121–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.genm.2012.02.002>
6. Prevention C for DC and. No Title. 2007;(Prevalance of Stroke):74.
7. Prince RL, Smith M, F.R.A.C.O.G., Dick IM, Price RI, Webb PG, et al. The New England Journal of Medicine Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) at TAYLORS UNIVERSITY SDN BHD on October 4, 2014. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1991 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. 1991;
8. Enry H, Arnett JMB, Ayne DW, Aylor T, Ichael M, Liasziw E, et al. Volume 33 9 Numb er 2 0 · 1415 BENEFIT OF CAROTID ENDAR TERC TOMY IN PATIENTS WITH SYMP TOMATIC MODERATE OR SEVERE STENOSIS BENEFIT OF CAROTID ENDARTERECTOMY IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC MODERATE OR SEVERE STENOSIS A BSTRACT. 1998;1415–25.
9. Warlow C, Farrell B, Fraser A, Sandercock P, Slattery J. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351(9113):1379–87.
10. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/Death Rates Following Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Contemporary Administrative Dataset Registries: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]*. 2016;51(1):3–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.07.032>
11. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of

- Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319–29.
12. Irvine CD, Baird RN, Lamont PM, Davies AH. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Bmj*. 1995;311(7013):1113.
  13. Asymptomatic MRC, Surgery C, Acst T, Group C. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9420):1491–502.
  14. Dharmakidari S, Bhattacharya P, Chaturvedi S. Carotid Artery Stenosis: Medical Therapy, Surgery, and Stenting. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(10):1–7.
  15. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: Asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke*. 2004;35(10):2425–7.
  16. Paraskevas KI, Spence JD, Veith FJ, Nicolaides AN. Identifying which patients with asymptomatic carotid stenosis could benefit from intervention. *Stroke*. 2014;45(12):3720–4.
  17. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2005;36(11):2373–8.
  18. Markus HS, Tegeler CH. Experimental aspects of high-intensity transient signals in the detection of emboli. *J Clin Ultrasound*. 1995;23(2):81–7.
  19. Corsi B, Partziguian T, Casto L, Camerlingo M, Mamoli A. Doppler microembolic signals predict ischemic recurrences in symptomatic carotid stenosis. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(5):327–31.
  20. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, 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. S. B. No Title. Güneş Kitapevi Yayınları. 2002;5:49.
  22. Targosz D, Szkolnicka B, Hydzik P, Kuciel M, Gomółka E. [Clinical practice guidelines in dextromethorphan poisoning pre-hospital management]. *Przegląd Lek*. 2011;68(8):466–7.
  23. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh3rd EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Japanese J Clin Med*. 2019;77(6):922–9.
  24. Arsava EM, Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martinez MP, Dichgans M, et al. The causative classification of stroke system: An international reliability and optimization study. *Neurology*. 2010;75(14):1277–84.
  25. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(5):688–97.
  26. Tejada J, Díez-Tejedor E, Hernández-Echebarría L, Balboa O. Does a relationship exist between

- carotid stenosis and lacunar infarction? *Stroke*. 2003;34(6):1404–9.
27. Ay H. İskemik İnmede Etiyolojik Sınıflandırma. *Türk Nöroloji Derg*. 2011;17(1):1–6.
28. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):502–8.
29. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–95.
30. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JRD, O’Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: A population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*. 1999;30(12):2513–6.
31. Kittner SJ, Stern BJ, Feaser BR, Hebel JR, Nagey DA, Buchholz DW, et al. Pregnancy and the Risk of Stroke. *N Engl J Med*. 1996;335(11):768–74.
32. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2017;23(1):15–39.
33. White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MSV, Rundek T, Wright CB, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: The northern Manhattan study. *Circulation*. 2005;111(10):1327–31.
34. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(4):300–6.
35. Floßmann E, Schulz UGR, Rothwell PM. Systematic Review of Methods and Results of Studies of the Genetic Epidemiology of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2004;35(1):212–27.
36. Pulit SL, McArdle PF, Wong Q, Malik R, Gwinn K, Achterberg S, et al. The NINDS Stroke Genetics Network: a genome-wide association study of ischemic stroke and its subtypes. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(2):174–84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4912948/%0Ahttp://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC4912948&blobtype=pdf>
37. Malik R, Chauhan G, Traylor M, Sargurupremraj M, Okada Y, Mishra A, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet*. 2018;50(4):524–37.
38. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018;12(4):577–84.
39. Tokgözoğlu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı L, Yazışma adresi A, Tokgözoğlu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü Atherosclerosis and the role of inflammation. *Türk Kardiyol Dern Arş -Arch Turk Soc Cardiol* [Internet]. 2009;37(4):1–6. Available from:

[https://www.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA\\_37\\_80\\_1\\_6.pdf](https://www.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_37_80_1_6.pdf)

40. Kuklina E V., Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: A worldwide perspective. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(2):199–208.
41. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338(7705):1245.
42. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10022):957–67. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
43. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - Updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34(4):613–22.
44. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10017):435–43. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
45. Sps T, Group S. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: The SPS3 randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9891):507–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60852-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60852-1)
46. Evans GW, Byington RP, David C, Grimm RH, Cutler JA, Simons-morton DG, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *Aust J Pharm.* 2010;91(1085):91.
47. Veves A, Editor S. Aristidis Veves, MD, DSc, Series Editor. 2012. 13–26 p.
48. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci* [Internet]. 2016;351(4):380–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.011>
49. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(5):507–20.
50. Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Stroke Patients: A Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2015;24(9):1961–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.004>
51. Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, Pappachan JM. Diabetes mellitus and stroke: A

- clinical update. *World J Diabetes*. 2017;8(6):235.
52. Madsen TE, Howard VJ, Jiménez M, Rexrode KM, Acelayado MC, Kleindorfer D, et al. Impact of conventional stroke risk factors on stroke in women an update. *Stroke*. 2018;49(3):536–42.
  53. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-Mclaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012;43(5):1212–7.
  54. Grant RW, Kirkman MS. Trends in the evidencelevel for the american diabetes association’s “standards of medical care in diabetes” from 2005 to 2014. *Diabetes Care*. 2015;38(1):6–8.
  55. Collaboration S. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*. 1995;346(8991–8892):1647–53.
  56. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the women’s pooling project. *Stroke*. 2002;33(7):1863–8.
  57. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007;68(8):556–62.
  58. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population the Hisayama study. *Stroke*. 2009;40(2):382–8.
  59. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35(12):2902–9.
  60. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2003;34(3):623–31.
  61. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1):9–19.
  62. Ceornodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat*. 2017;2017.
  63. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8.
  64. Hayden DT, Hannon N, Callaly E, Ní Chróinín D, Horgan G, Kyne L, et al. Rates and determinants of 5-year outcomes after atrial fibrillation-related stroke: A population study. *Stroke*. 2015;46(12):3488–93.
  65. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: A comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41(12):2731–8.
  66. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM, Furie KL. Cryptogenic Stroke: Research and

Practice. *Circ Res*. 2017;120(3):527–40.

67. Rutherford OCW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(2):75–85.
68. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100.
69. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):514–26.
70. Strazzullo P, D’Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: Meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010;41(5):418–26.
71. Zhong CK, Zhong XY, Xu T, Zhang YH. Measures of abdominal adiposity and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(1):12–23.
72. Yusuf S. The effective history of critical theory: The reception history of Frankfurt school in Taiwan. *Lancet*. 2004;364(937):52.
73. Kokubo Y. Traditional risk factor management for stroke: A never-ending challenge for health behaviors of diet and physical activity. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(1):11–7.
74. McDonnell MN, Hillier SL, Judd SE, Yuan Y, Hooker SP, Howard VJ. Association between television viewing time and risk of incident stroke in a general population: Results from the REGARDS study. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2016;87:1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.02.013>
75. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: The more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(7):917–32.
76. Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;299(17):2037–47.
77. Malek AM, Cushman M, Lackland DT, Howard G, McClure LA. Secondhand Smoke Exposure and Stroke: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Prev Med* [Internet]. 2015;49(6):e89–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2015.04.014>
78. Guo Q, Ford GM, Hillhouse HW, Agrawal R. in the Physicians’ Health Study Migraine and Subsequent Risk of Stroke. *Nano Lett*. 2009;9(8):3060–5.
79. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(9):913–24. Available from:

[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30073-4)

80. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary potassium intake and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Stroke*. 2011;42(10):2746–50.
81. Strazzullo P, D’Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009;339(7733):1296.
82. Shen L, Song LG, Ma H, Jin CN, Wang JA, Xiang MX. Tea consumption and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(8):652–62.
83. Martínez-González MÁ, Toledo E, Arós F, Fiol M, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: The PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial. *Circulation*. 2014;130(1):18–26.
84. Luna JM, Moon YP, Liu KM, Spitalnik S, Paik MC, Cheung K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6-dominant inflammation and ischemic stroke risk: The Northern Manhattan study. *Stroke*. 2014;45(4):979–87.
85. Crowe T, Sasiela WJ, Ph D, Tsai J, Orazem J, Ph D, et al. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. 2005;29–38.
86. Koo DL, Nam H, Thomas RJ, Yun CH. Sleep disturbances as a risk factor for stroke. *J Stroke*. 2018;20(1):12–32.
87. Johnson MH, Thorisson HM, DiLuna ML. Vascular Anatomy: The Head, Neck, and Skull Base. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. 2009;20(3):239–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2009.07.001>
88. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 1.Baskı. 1994. 83–87 p.
89. Rumack C M, Wilson S R CJW. Diagnostic Ultrasound. Second Edi. New York; 1998. 885–916 p.
90. Whitty CJM, Sudlow CLM, Warlow CP. Investigating individual subjects and screening populations for asymptomatic carotid stenosis can be harmful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(5):619–23.
91. Aschenbach R, Eger C, Basche S, Vogl TJ. Graduierung von Karotisstenosen Mittels Hochauflöser Dynamischer MR-Angiographie im Vergleich zur Intraarteriellen DSA. Können Stenosen über 70% Zuverlässig Erkannt Werden? *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren*. 2004;176(3):357–62.
92. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM. Carotid Artery Bifurcation Disease. 2000;2168–74.
93. Naylor AR. Endarterectomy versus stenting for stroke prevention. *Stroke Vasc Neurol*. 2018;3(2):101–6.

94. Brown MM. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): A randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9270):1729–37.
95. Dumont TM, Rughani AI. National trends in carotid artery revascularization surgery: Clinical article. *J Neurosurg*. 2012;116(6):1251–7.
96. Setacci C, Cremonesi A. SPACE and EVA-3S Trials: The Need of Standards for Carotid Stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(1):48–9.
97. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):885–92.
98. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, et al. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke*. 2011;42(3):675–80.
99. Rerkasem A, Orrapin S, Howard DPJ, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(9).
100. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363(9413):915–24.
101. Gahremanpour A, Perin EC, Silva G. Carotid artery stenting versus endarterectomy: A systematic review. *Texas Hear Inst J*. 2012;39(4):474–87.
102. Alexander TH, Hennigan A, Harrison P, Plotkin G. Transcranial Doppler: The Fifth Decade. *J Vasc Ultrasound*. 2020;
103. Sharma VK, Wong KS, Alexandrov A V. Transcranial Doppler. *Front Neurol Neurosci*. 2016;40:124–40.
104. Sloan MA, Alexandrov A V., Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62(9):1468–81.
105. Baracchini C, Manara R, Ermani M, Meneghetti G. Can TCD Be a Guiding Light ? 2000;2942–7.
106. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989;100(1–2):12–24.
107. Poularas J, Karakitsos D, Kouraklis G, Kostakis A, De Groot E, Kalogeromitros A, et al.

- Comparison Between Transcranial Color Doppler Ultrasonography and Angiography in the Confirmation of Brain Death. *Transplant Proc.* 2006;38(5):1213–7.
108. Adams RJ, McKie VC, Carl EM, Nichols FT, Perry R, Brock K, et al. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol.* 1997;42(5):699–704.
  109. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a First Stroke by Transfusions in Children with Sickle Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler Ultrasonography. *N Engl J Med.* 1998;339(1):5–11.
  110. Anzola GP, Giusti Del Giardino L, Piras MP. Patent foramen ovale (PFO) and cryptogenic stroke. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1675–7.
  111. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation.* 2002;105(22):2625–31.
  112. Droste DW, Harders AG, Rastogi E. A transcranial doppler study of blood flow velocity in the middle cerebral arteries performed at rest and during mental activities. *Stroke.* 1989;20(8):1005–11.
  113. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, Delgado D, Anumula N, Shao H, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2012;43(11):2884–91.
  114. Markus HS, Harrison MJG. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke.* 1992;23(5):668–73.
  115. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Ueno Y, Shibasaki K, Inoue T. Microembolic signals at 48 hours after stroke onset contribute to new ischaemia within a week. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(3):253–9.
  116. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol [Internet].* 2010;9(7):663–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70120-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70120-4)
  117. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: The clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial. *Circulation.* 2005;111(17):2233–40.
  118. Ritter MA, Dittrich R, Thoenissen N, Ringelstein EB, Nabavi DG. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism: A systematic review of the literature. *J Neurol.* 2008;255(7):953–61.

119. Zuromskis T, Wetterholm R, Lindqvist JF, Svedlund S, Sixt C, Jatuzis D, et al. Prevalence of Micro-Emboli in Symptomatic High Grade Carotid Artery Disease: A Transcranial Doppler Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(5):534–40.
120. Topakian R, King A, Kwon SU, Schaafsma A, Shipley M, Markus HS. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology.* 2011;77(8):751–8.
121. Safouris A, Katsanos AH, Kerasnoudis A, Krogias C, Kinsella JA, Sztajzel R, et al. Statin pretreatment and microembolic signals in large artery atherosclerosis a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2018;49(8):1992–5.
122. David Spence J, Coates V, Li H, Tamayo A, Muñoz C, Hackam DG, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol.* 2010;67(2):180–6.
123. Mitchell CC, Wilbrand SM, Kundu B, Steffel CN, Varghese T, Meshram NH, et al. Transcranial Doppler and Microemboli Detection: Relationships to Symptomatic Status and Histopathology Findings. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(9):1861–7.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Uğur Burak ŞİMŞEK  
Doğum yeri ve tarihi :  
Uyruğu : T.C  
Medeni durumu : Bekar  
Askerlik durumu : Muaf  
İletişim adresi ve telefonu :  
Eposta :  
Yabancı dili : İngilizce

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi : 2007-2013  
Samsun Anadolu Lisesi : 2003-2007  
50. Yıl İlköğretim Okulu : 1995-2003

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Tıp doktoru-2013

### IV- Mesleki Deneyimi

GATA Stajyer Bölük Komutanlığı – Tbp. Tğm. / ANKARA (2013 - 2014)  
51'inci Mot. P. Tug. Loj. Des. K.lığı ASM Baştabipliği-TUNCELİ (2014-2016)

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

#### Ulusal Makeleler:

- Güven BB, Simsek UB, Sezer NA, Güner T, Yurtsever F, Ersoy A. Repeated blood patch treatment in a patient with spontaneous intracranial hypotension. Anestezi Derg. 2019;27(2):70–4.

### **Uluslararası Makeleler**

- Atmaca MM, Simsek UB, Midi I, Aliev R, Aytac E, Kocaturk M. Diffuse alveolar hemorrhage following intravenous thrombolytic treatment in acute ischemic stroke: a case series. Neurol Sci. 2020;41(1):233–7.

### **Ulusal Toplantılarda Sunulan Bildiriler**

1. Bülbül Nazlı Gamze, Simsek Uğur Burak, Gülcelik Tuba, Balta Ahmet Ziya, Toğrol Rıfat Erdem, Mehmet Fatih Özdağ (2018). Antikoagülan Tedavi Sonrası Gelişen Rektus Kılıf Hematomu. Türk Nöroloji Derneği 54. Ulusal Kongresi (Özet bildiri/Poster) No: EP-64
2. Bülbül Nazlı Gamze, Simsek Uğur Burak, Köse Ercan, Demir Serkan, Toğrol Rıfat Erdem, Dinçer Alp, Özdağ Mehmet Fatih (2018). Serebrotendinöz Ksantomatozis: Nadir Fakat Tedavi Edilebilir Bir Serebellar Ataksi Nedeni. Türk Nöroloji Derneği 54. Ulusal Kongresi (Özet bildiri/Poster) No:EP- 263
3. Simsek Uğur Burak, Bülbül Nazlı Gamze, Serim Dirlik Burcu, Işık Emine Göknur, Güven Bülent Barış, Urhan Muammer, Toğrol Rıfat Erdem, Özdağ Mehmet Fatih (2018). Epidural Yama ile Baş Ağrısı Düzelen İki Spontan İntrakranial Hipotansiyon Olgusu. Türk Nöroloji Derneği 54. Ulusal Kongresi (Özet bildiri/Poster) No: TP-6
4. Simsek Uğur Burak, Bülbül Nazlı Gamze, Köse Ercan, Dinçer Alp, Mazman Semir, Toğrol Rıfat Erdem, Özdağ Mehmet Fatih (2018). C19ORF12 Gen Mutasyonu Saptanan Bir Mitokondriyal Membran Proteini ile İlişkili Nörodejenerasyon (Mpan) Olgusu (2018). Türk Nöroloji Derneği 54. Ulusal Kongresi (Özet bildiri/Poster) No: TP-137

### **VII- Bilimsel Etkinlikleri**

- 1) VII. Beyin Damar Hastalıkları Okulu, Antalya, 26.5.2017-28.5.2017 (Ulusal)
- 2) 53. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 24.11.2017-30.11.2017
- 3) 10. Klinik Nöroimmunoloji Sempozyumu, Girne, 01.4.2018-05.4.2018 (Ulusal)

- 4) 27.Avrupa İnme Konferansı, Atina, 11.4.2018-13.4.2018 (Uluslararası)
- 5) 54.Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 30.11.2018-06.12.2018 (Ulusal)
- 6) Multiple Skleroz Okulu, İstanbul, 16.02.2019
- 7) Baş Ağrısı Kış Okulu, İstanbul, 22.04.2019-24.04.2019
- 8) EEG-EMG İnteraktif Temel Eğitim Kursu, İstanbul, 18.03.2019-21.03.2019
- 9) TND II. Nöromusküler Hastalıklar Kongresi, İzmir, 19.04.2019-21.04.2019
- 10) Asistanlar İçin Genel Nöroloji Kursu, İstanbul, 27.09.2019
- 11) SBÜ Nöroloji Ana Bilim Dalı Uyku Hastalıkları Kursu, İstanbul, 19.10.2019
- 12) 5.Asistan Akademisi, Van, 06.03.2020-08.03.2020
- 13) 56.Ulusal Nöroloji Kongresi, Online Platform, 28.11.2020-02.12.2020

## 10. EKLER

### EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 30/01/2019-E.3627



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-302.14.01  
Konu : Dr. Uğur Burak ŞİMŞEK' in Tez  
Konusu Onayı

İSTANBUL SULTAN ABDÜLHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA  
MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde Nöroloji Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Uğur Burak ŞİMŞEK' in tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

**e-imzadır**  
Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI  
Dekan V.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

|                         |                                                    |
|-------------------------|----------------------------------------------------|
| Adı Soyadı              | Dr. Uğur Burak Şimşek                              |
| Uzmanlık Dalı(Anadal)   | Nöroloji                                           |
| Uzmanlık Eğitim Kurumu: | S.B.Ü. Sultan Abdülhamid Han SUAM Nöroloji Kliniği |

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Serap Üçler

|                              |                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Akademik Kurul Karar Tarihi: | 25.01.2019                                                                                                                                                                                                                          |
| Karar No:                    |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Tez Konusu:                  | ( x ) Uygundur.<br>( ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur<br>( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur.<br>( ) Uygun değildir. |

Ek:

1-Tez konusu onay formu

2-Tez konusu hakem değerlendirme formu



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Uygulama ve  
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Sayı : 46418926-929  
Konu : As.Dr.Uğur Burak Şimşek

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Hastanemiz Nöroloji Kliniğinde görevli uzmanlık öğrencisi Dr. uğur Burak ŞİMŞEK'in  
Tez konusu Onay Formu yazımız ekinde sunulmuştur.  
Gereğini arz ederim.

**e-imzalıdır**

Prof. Dr. Ali Rıza ODABAŞ  
SUAM Müdürü

### TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

|                                                                                          |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Uzmanlık Öğrencisinin</b><br><b>Adı Soyadı:</b><br><b>Telefon:</b><br><b>E-Posta:</b> | Uğur Burak ŞİMŞEK             |
| <b>Uzmanlık Dalı:</b>                                                                    | Nöroloji                      |
| <b>Eğitim Kurumu:</b>                                                                    | SBÜ Sultan Abdülhamid Han EAH |
| <b>Uzmanlık Eğitimine</b><br><b>Başlama Tarihi:</b>                                      | 16.9.2016                     |
| <b>Uzmanlık Eğitimini</b><br><b>Bitirme Tarihi:</b>                                      | 20.09.2020                    |
| <b>Program Yöneticisinin</b><br><b>Adı Soyadı:</b>                                       | Prof. Dr. M.Fatih Özdağ       |
| <b>Tez Danışmanının</b><br><b>Adı Soyadı:</b><br><b>Telefon:</b><br><b>E-Posta:</b>      | Prof. Dr. M.Fatih Özdağ       |

|                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)</b><br>Atriyal fibrilasyon dışı mikroemboli kaynaklarının araştırılmasında karotis plak ve darlıklarının rolü.                                                                                     |
| <b>1-Araştırma Sorusu (Research problem)</b><br>Karotis darlıkları ve plak yapısının farklılığı mikroemboli kaynağı mıdır?                                                                                                                |
| <b>2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)</b><br>Karotis arteri üzerindeki plaklar ve darlıklar mikroemboliye neden olur.                                                                                                          |
| <b>3-Araştırma amacı (Objectives)</b><br>Bu çalışmada, darlık yapılarının mikroemboli düzeyinde de olsa emboli nedeni olup olmadığı araştırılacaktır.                                                                                     |
| <b>4-Hipotez (Hypothesis)</b><br>Aterosklerotik zeminde gelişen karotis arter darlıkları ve plaklar, inme etyolojisinde önemlidir. Embolik inmenin bir prototipi olan mikroemboli sayıları karotis darlık ve plak yapıları ile koreledir. |
| <b>5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)</b>                                                                                                                                                                                            |
| <b>6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)</b><br>SBÜ Sultanabdülhamid Han EAH Nöroloji Kliniği                                                                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Araştırmaya Nöroloji kliniğimize yatırılan inme ve geçici iskemik atak tanısı alan hastalar dahil edilecektir. Darlık oranına ve plak yapılarına göre gruplara ayrılacaklar. 24 saatlik ritim holter sonucunda ve mikroemboli monitörizasyonu sırasında çekilen elektrokardiyografide atriyal fibrilasyon görülen hastalar hariç tutulacaktır.                                                                                                                                                                                                                         |
| 8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Birincil değişken mikroemboli sayıdır. İkincil değişken karotis darlıklarının ve plak yapılarının mikroemboli oranlarıdır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Araştırmaya SBÜ Sultanabülhamid Han EAH Nöroloji kliniğine inme ve geçici iskemik atak tanısı ile yatırılan hastalar alınacaktır. Karotis plak yapıları ve darlık oranlarına göre gruplara ayrılacaklar. 24 saatlik ritim holter yapılarak atriyal fibrilasyon görülen hastalar hariç tutulacaklardır. Karotis plakları; ultrasonografi ile, tek kişi tarafından, Rumack tanısal ultrasonografi kitabındaki karotis plak morfoloji sınıflamasına göre ; darlıkları ise 'Society of Radiologists in Ultrasound' kriterlerine göre belirlenecektir.                      |
| Hastalara bilgisayarlı tomografi anjiyografi çekilecek ve 'North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial(NASCET)' kriterlerine göre darlıkları oranlanacaktır. Hastaların darlık ve plak yapıları belirlendikten sonra, transkranyal doppler ile her iki orta serebral arter bölgesinde yarım saat süreyle, ardışık 2 defa mikroemboli dedeksiyonu yapıp ortalaması alınacaktır. O sırada EKG kaydı da yapılacaktır ve atriyal fibrilasyon görülen hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.                                                                  |
| 10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Tip I hata miktarı olarak 0.05 düzeyinde %95 güvenle, Tip II hata miktarı 0.10 düzeyinde ve testin gücü %90 olması planlandı. Konu ile ilgili yayınlar incelendiğinde grup ortalamaları arası fark 1 ve standart sapmaları arasındaki fark 2 olduğu görüldü. Örneklem genişliği 85 olarak hesaplandı. Her bir grupta 85 kişi ile çalışılmasının istatistiksel olarak uygun olacağı ön görülmektedir.                                                                                                                                                                   |
| 11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Araştırmada verilerinin analizinde istatistiksel yöntem olarak; tanımlayıcı analizler (frekans dağılımları, yüzde, ortalama, standart sapma), kolmogorov-smirnov normallik dağılımı uygulandıktan sonra verilerin gruplar arasındaki farkı ölçmek için normal dağılıma uygun olduğu durumda t test uygun olmadığı durumda Mann Whitney U test, kesikli değişkenler arasındaki farklılıklar ki-kare test, etki miktarı lojistik regresyon analizi ile araştırılması planlandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilecektir. |
| Verilerin analizinde, PSPP (free software; Updated: \$Date: 2018/09/04 17:07:35\$, <a href="#">GNU General Public License</a> ) ve Microsoft Excel programı kullanılması planlandı.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Etik onayı için Haydarpaşa Numune Hastanesi'ne başvurulacaktır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 13- Anahtar kelimeler (Key words)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Karotis, karotid, plak yapısı, plaque morphology, mikroemboli, microemboli                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

|                                   |                                |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: | Dr. Uğur Burak Şimşek          |
| Uzmanlık Dalı:                    | Nöroloji                       |
| Eğitim Kurumu:                    | SBÜ Sultan Abdülhamid Han SUAM |
| Tez Danışmanının Adı Soyadı:      | Prof. Dr. Mehmet Fatih Özdağ   |

|                                                               | DEĞERLENDİRME                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-Tez Başlığı/Konusu:                                         | Atriyal fibrilasyon dışı mikroemboli kaynaklarının araştırılmasında karotis plak ve darlıklarının rolü.     |
| 2-Araştırma sorusu:                                           | Uygun                                                                                                       |
| 3-Araştırmanın amacı:                                         | Uygun                                                                                                       |
| 4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:                        | Uygun                                                                                                       |
| 5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:                       | Uygun                                                                                                       |
| 6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:                   | Uygun                                                                                                       |
| 7-Araştırmanın türü ve tasarımı:                              | Uygun                                                                                                       |
| 8- Araştırma hipotezi:                                        | Uygun                                                                                                       |
| 9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:                       | Uygun                                                                                                       |
| 10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:             | Uygun                                                                                                       |
| 11-Araştırmanın orijinalligi ve bilime katkısının açıklaması: | Özgün bir çalışma olacağı düşünülmüştür.                                                                    |
| 12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:                       | Hastalara yapılması planlanan BT anjiyografide de plak morfolojisi değerlendirilmesi ek katkı sağlayabilir. |

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Hariç tutma kriterleri daha ayrıntılandırılmalıdır ( örneğin kreatin yükseliği olan hastaların BTanjiyograf i yapılmaması gibi)                                                                                                                                                                                                                    |
| Hakemin kararı                         | <p>(.....X.....) Tez konusu uygundur.</p> <p>(.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.</p> <p>(.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.</p> <p>(.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.</p> |
| HAKEM ADI SOYADI:<br>KURUMU:<br>TARİH: | Dr. Birgül Baştan Tüzün<br>SBU Haseki SUAM<br>19.01.2019                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

\*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

\*\*Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

|                                   |                                |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: | Uğur Burak Şimşek              |
| Uzmanlık Dalı:                    | Nöroloji                       |
| Eğitim Kurumu:                    | SBÜ Sultan Abdülhamid Han SUAM |
| Tez Danışmanının Adı Soyadı:      | Prof. Dr. Mehmet Fatih Özdağ   |

|                                                                | DEĞERLENDİRME                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-Tez Başlığı/Konusu:                                          | Atriyal fibrilasyon dışı mikroemboli kaynaklarının araştırılmasında karotis plak ve darlıklarının rol |
| 2-Araştırma sorusu:                                            | Uygun                                                                                                 |
| 3-Araştırmanın amacı:                                          | Uygun                                                                                                 |
| 4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:                         | Uygun                                                                                                 |
| 5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:                        | Uygun                                                                                                 |
| 6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:                    | Uygun                                                                                                 |
| 7-Araştırmanın türü ve tasarımı:                               | Uygun                                                                                                 |
| 8- Araştırma hipotezi:                                         | Uygun                                                                                                 |
| 9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:                        | Uygun                                                                                                 |
| 10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:              | Uygun                                                                                                 |
| 11-Araştırmanın orijinallliği ve bilime katkısının açıklaması: | Uygun                                                                                                 |
| 12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:                        |                                                                                                       |

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Hakemin kararı:                                             | <p>(.....X....) Tez konusu uygundur.</p> <p>(.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.</p> <p>(.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.</p> <p>(.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.</p> |
| <b>HAKEM ADI SOYADI:</b><br><b>KURUMU:</b><br><b>TARİH:</b> | Doç. Dr. Zeynep AYDIN ÖZEMİR<br>Ümraniye SUAM<br>15.12.2018                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

*\*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

*\*\*Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.*

XXXXXX

## EK 2. ETİK KURUL KARARI

### HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2012-KA EK-47) KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                      |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI:           | Atriyal Fibrasyon Dışı Mikroemboli Kaynaklarının Araştırılmasında Karotis Plak ve Darlıklarının Rolü |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 07.03.2019 versiyon:1                                                                                |

|                             |                  |                                                                                 |
|-----------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b> | ETİK KURULUN ADI | Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
|                             | AÇIK ADRESİ:     | Tıbbiye Cad.No:40 Üsküdar/İSTANBUL                                              |
|                             | TELEFON          |                                                                                 |
|                             | FAKS             | 0216 414 45 24                                                                  |
|                             | E-POSTA          |                                                                                 |

BAŞVURU BİLGİLERİ

|                                                      |                                                                                |                                          |                                               |                                          |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI<br>UNVANI/ADI/SOYADI | Prof.Dr.M.Fatih ÖZDAĞ                                                          |                                          |                                               |                                          |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI    | Nöroloji                                                                       |                                          |                                               |                                          |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ  | Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği           |                                          |                                               |                                          |
| VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                |                                                                                |                                          |                                               |                                          |
| DESTEKLEYİCİ                                         |                                                                                |                                          |                                               |                                          |
| DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                     |                                                                                |                                          |                                               |                                          |
| ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                            | FAZ 1                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                      | FAZ 2                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                      | FAZ 3                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                      | FAZ 4                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                      | Gözlemsel ilaç çalışması                                                       | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                      | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                 | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                      | In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                      | İlaç dışı klinik araştırma                                                     | <input checked="" type="checkbox"/>      |                                               |                                          |
|                                                      | Diğer ise belirtiniz:                                                          |                                          |                                               |                                          |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                        | TEK MERKEZ<br><input checked="" type="checkbox"/>                              | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/> | ULUSAL<br><input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI<br><input type="checkbox"/> |

| DEĞERLENDİRİLE<br>N BELGELER                     | Belge Adı                              | Tarihi                   | Versiyon<br>Numarası | Dili                                       |                                    |                                |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                                  | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                    | 07.03.2019               | versiyon:1           | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                                  | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR<br>FORMU | 07.03.2019               | versiyon:1           | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                                  | OLGU RAPOR FORMU                       | 07.03.2019               | versiyon:1           | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                                  | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                      |                          |                      | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERL<br>ENDİRİL<br>EN<br>DİĞER<br>BELGEL<br>ER | Belge Adı                              |                          | Açıklama             |                                            |                                    |                                |
|                                                  | SİGORTA                                | <input type="checkbox"/> |                      |                                            |                                    |                                |
|                                                  | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                      | <input type="checkbox"/> |                      |                                            |                                    |                                |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı:Doç.Dr.Çağatay NUHOĞLU  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzası yapılmış her sayfayı imza atmalıdır.

**HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2012-KAEK-47) KARAR FORMU**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                         |                                                                                                                                                      |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--|------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                         | Atriyal Fibrasyon Dışı Mikroemboli Kaynaklarının Araştırılmasında Karotis Plak ve Darlıklarının Rolü                                                 |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                         | 07.03.2019 versiyon:1                                                                                                                                |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
| KARAR BİLGİLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                       | <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ILAN                                                    | <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | YILLIK BİLDİRİM                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | SONUÇ RAPORU                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                 | <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Diğer                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> Örgünçüler, Literatür, Klinik İzin Belgesi                                                                       |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
| Karar No: HİNEAH-KAEK 2019/37<br>HİNEAH-KAEK 2019/ /37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                         | Tarih: 25.03.2019                                                                                                                                    |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
| <p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> <p>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p> |                                                         |                                                                                                                                                      |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
| <b>HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                         |                                                                                                                                                      |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                         | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                         | Doç.Dr.Çağatay NUHOĞLU                                                                                                                               |                                                                  |                                                                  |                                                       |                                                       |  |      |
| Unvanı/Adı/Soyadı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Uzmanlık Alanı                                          | Kurumu                                                                                                                                               | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilgili                                             |                                                       | Katılım *                                             |  | İmza |
| Doç.Dr. Çağatay NUHOĞLU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları                           | Haydarpaşa Numune Eği. ve Arş. Hastanesi                                                                                                             | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Prof.Dr.Sebahat AKSARAY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tıbbi Mikrobiyoloji                                     | Haydarpaşa Numune Eği. ve Arş. Hastanesi                                                                                                             | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Dr. Öğr. Üyesi Habibe Gülten MERCANOĞLU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Eczacılık, Farmakoloji Doktorası                        | Sağlık Bilimleri Üniversitesi                                                                                                                        | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Prof.Dr.N.Emel LOLECI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Halk Sağlığı                                            | Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi                                                                                                                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Dr. Öğr. Üyesi İnsan Oğuz TANZER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Elektrik Elektronik Mühendisliği, Biyomedikal doktorası | Sağlık Bilimleri Üniversitesi                                                                                                                        | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Op.Dr.Murat SARGIN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kalp ve Damar Cer.                                      | Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cer. Hastanesi                                                                                                      | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Doç.Dr. Seyhan HİDROĞLU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Halk Sağlığı                                            | Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi                                                                                                                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Doç.Dr.Barış GÜNGÖR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kardiyoloji                                             | Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cer. Hastanesi                                                                                                      | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Doç.Dr.Fusun VURAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kadın Doğum                                             | Haydarpaşa Numune Eği. ve Arş. Hastanesi                                                                                                             | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Doç.Dr.Ali AKTEKİN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Genel CERRAHI                                           | Haydarpaşa Numune Eği. ve Arş. Hastanesi                                                                                                             | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ERBAKAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Aile Hekimliği                                          | Haydarpaşa Numune Eği. ve Arş. Hastanesi                                                                                                             | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Doç.Dr.Kadir KAYATAŞ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | İç Hastalıkları                                         | Haydarpaşa Numune Eği. ve Arş. Hastanesi                                                                                                             | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Av. Selim DÜRMAZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Hukuk                                                   | Durmaz Hukuk ve Danışmanlık Ofisi                                                                                                                    | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |
| Tanzer İLBAY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Sivil Üye                                               | Haydarpaşa Numune Eği. ve Arş. Hastanesi                                                                                                             | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |      |

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Doç.Dr.Çağatay NUHOĞLU

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.