

İskemik inmeli hastalarda karotis intima-media kalınlığının vasküler risk faktörleri ile korelasyonu ve inme tipleri arasındaki dağılımı

Correlation of carotid intima-media thickness with vascular risk factors in ischemic stroke patients and distribution among stroke types

Bedriye Karaman^{id} Rasim Tunçel^{id} Emre Kumral^{id}

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Nörolojik acillerin başında gelen, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan iskemik inmeden korunmada altta yatan vasküler risk faktörlerinin ve etiyolojik inme tipinin belirlenmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada aterosklerozun erken bulgusu olan karotis intima-media kalınlık artışının iskemik inmeli hastalarda vasküler risk faktörleri ile korelasyonu ve inme tipi ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya iskemik inme nedenli takip edilmiş 40-90 yaş arası hastalar dahil edilmiş olup veriler hasta dosyalarından taranarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 161 kadın, 112 erkek olmak üzere toplam 273 iskemik inmeli hasta dahil edildi. Karotis intima-media kalınlık artışının vasküler risk faktörleri ile korelasyonuna bakıldığında diyabet varlığı ile anlamlı ilişki saptanırken diğer risk faktörleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p:0,03$). İnme tipleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde büyük arter aterosklerozuna bağlı inmelerde karotis intima-media kalınlık artışının anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterildi.

Sonuç: Bu çalışmada karotis intima-media kalınlığının vasküler risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmesinin inme etiyolojisini aydınlatmada ve dolayısıyla inmeden korunmada önemli katkısı olabileceği vurgulanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme, karotis intima-media kalınlığı, inme tipleri.

ABSTRACT

Aim: Stroke is one of the leading neurological emergencies and a significant cause of mortality and morbidity. Determining the underlying vascular risk factors and etiological stroke type is important in preventing ischemic stroke. This study aimed to investigate the correlation of carotid intima-media thickness increase with vascular risk factors and stroke type in patients with ischemic stroke.

Materials and Methods: Ischemic stroke patients between the ages of 40 and 90 were included in the study, and the data were evaluated retrospectively from patient files.

Results: A total of 273 ischemic stroke patients, 161 women and 112 men, were included in the study. A significant relationship was found between the presence of diabetes and increased carotid intima-media thickness, but no relationship was found with other risk factors ($p:0,03$). And, it has been shown that the increase in carotid intima-media thickness is significantly higher in strokes due to large artery atherosclerosis.

Conclusion: This study emphasizes that evaluation of carotid intima-media thickness with vascular risk factors may contribute significantly to clarifying the etiology of stroke and therefore preventing stroke.

Keywords: Ischemic stroke, carotid intima-media thickness, stroke subtypes.

Sorumlu yazar: Bedriye Karaman
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir,
Türkiye
E-posta: drbedriyekaraman@gmail.com
Başvuru tarihi: 20.01.2024 Kabul tarihi: 07.02.2024

GİRİŞ

İnme, ülkemizde ve dünyada en önemli engellilik ve mortalite nedenlerinden biridir (1). İnmelerin çoğunluğunu oluşturan iskemik inmeye neden olan vasküler risk faktörleri ve etiyolojik araştırma inmeden ikincil korunmada nörologların başlıca uğraş alanı olmaktadır. Ekstrakraniyal karotid arter hastalığının ayrıntılı değerlendirilmesi, uygun risk sınıflandırması ve iskemik inme ile başvuran bireylerin yönetimi için kritik öneme sahiptir (2). Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), manyetik rezonans anjiyografi (MRA), dijital substraksiyon anjiyografi (DSA), pozisyon emisyon tomografi (PET-BT) ve hatta PET-MR gibi görüntüleme teknikleri ile gösterilebilen vasküler stenozun derecesi yanı sıra karotis ve vertebral doppler ultrasonografi (KVDUSG) ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK), plak kalınlığı ve hacmi, plak içi bileşenleri gibi tedavi yaklaşımını değiştirebilecek birçok veri elde edilebilir (3). Tüm bu görüntüleme teknikleri arasında KVDUSG ucuz, ulaşılabilir, non-invaziv, sensitif ve tekrar edilebilir olması ile öne çıkmaktadır. Ateresklerozun erken bir belirteci olduğu kabul edilen KİMK artışının, karotis arter duvarının orta katmanını temsil ettiği ve arteriyopatinin göstergesi olduğu da bildirilmiştir (4). Yüksek çözünürlüklü KVDUSG ile ölçülen KİMK'nin rutin vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıkların ön görücüsü olduğu gösterilmiştir (5). Yapılan çalışmalarla vasküler risk faktörlerinin KİMK artışı ile ilişkisi ortaya konmuştur. Çin'den 2500'ün üzerinde hasta ile yapılan bir çalışmada KİMK'nin ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), düşük HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) ve yüksek LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) ile arttığı bildirilmiştir (6). Yapılan başka bir çalışmada ise hipertansiyonlu hastaların başlangıç KİMK ile inme riski arasında pozitif bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin ortalama arteriyel basınç veya diyastolik kan basıncı daha yüksek olanlarda daha güçlü olduğu gösterilmiştir (7). Bu çalışma ile iskemik inmeli hastalarda KİMK artışının vasküler risk faktörleri korelasyonu ve TOAST'a (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment System) göre inme tipi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ege Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniğinde izlenmiş 40-90 yaş arası, iskemik inme tanılı hastalar dahil edildi. Hastaların demografik verileri, vasküler risk faktörlerine ait tetkikleri,

TOAST'a göre inme tipleri ve KVDUSG sonuçları hasta dosyasından retrospektif olarak değerlendirildi. Hemorajik inme geçiren, vasküler risk faktörlerine ait verileri eksik olan ve KVDUSG yapılmamış hastalar dışlandı. Hastaların KİMK ölçümü nöroloji kliniği bünyesindeki doppler ultrasonografi laboratuvarında bu konuda deneyimli ve yeterliliği olan bir nörolog tarafından, yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi (Siemens Ultramark 9, Advanced Technology Laboratories, Signal Hill, CA, ABD) cihazı ile sırt üstü pozisyonda başları 45° eğimli olacak şekilde yatırılarak sağ ve sol ana karotid arter görüntülenerek yapıldı. Ölçümler Mannhiem konsensusuna uygun olarak her iki tarafta, ana karotis bifürkasyonunun 1 cm proksimalinden plaksız bir alandan yapıldı (8). Hesaplanma her iki ana karotid arterden yapılan, arka duvara ait KİMK değerlerinin ortalaması alınarak yapıldı. İstatistik değerlendirme için SPSS 16 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, minimum, maksimum) kullanıldı. Sayısal değişkenler normal dağılım göstermediği için bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalar Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi ile, sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's rho korelasyon için Ki-kare testi ile yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 161'i (%59,0) erkek, 112'si (%41,0) kadın olmak üzere dahil edilme kriterlerini karşılayan 273 hasta alındı. Ortalama yaş $64,6 \pm 12,6$ saptandı. Hastalar; yaş dağılımını göstermek amacıyla 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80 ve üzeri olarak gruplandırıldı. Hastaların vasküler risk faktörlerinin sıklığı Tablo-1'de gösterilmiştir. Hastaların TOAST'a göre inme sınıflaması yapıldığında 88 (%32,2) hastada küçük arter hastalığı (laküner inme), 67 (%24,5) hastada büyük arter ateroskleroza, 59 (%21,6) hastada kardiyembolizm, 34 (%12,5) hastada diğer etiyolojiler, 25 (%9,2) hastada ise etiyoloji bulunamadığı saptandı. Hastaların bakılan KİMK ortalaması 0,78 mm (min: 0,32 mm maks: 1,35 mm) olarak hesaplandı. Yaş gruplarına ve cinsiyete göre KİMK'ye bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p:0,46$, $p:0,78$). KİMK artışı ile vasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla hastalar KİMK'lerine göre grup 1: 0,37-0,56 mm,

grup 2: 0,57-0,77 mm, grup 3: 0,78-0,97 mm, grup 4: 0,98-1,35 mm olmak üzere dört gruba ayrıldı. Vasküler risk faktörlerinin KİMK artışına olan etkisine bakıldığında DM sıklığının KİMK artışı ile anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı (p:0,03). Fakat diğer vasküler risk faktörlerinin varlığı ile anlamlı ilişki olmadığı görüldü (Tablo-

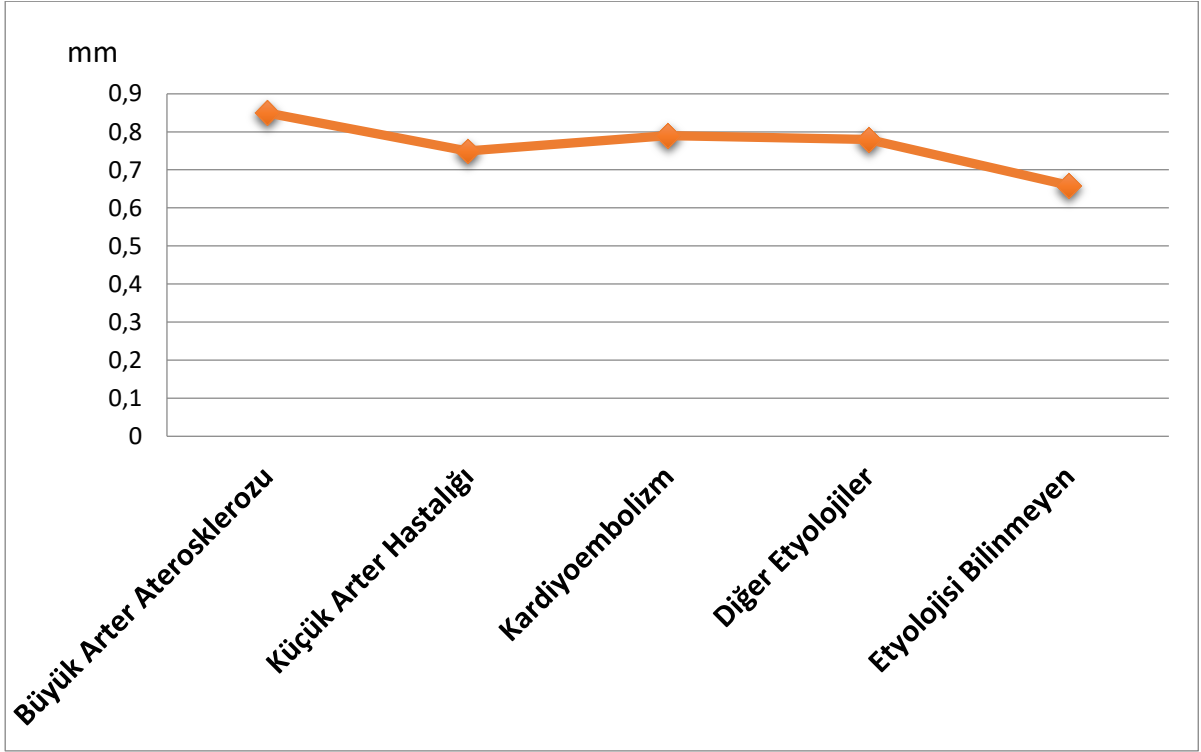
2). KİMK'nin TOAST sınıflamasına göre dağılımında ise büyük arter aterosklerozuna bağlı inmede; etyolojisi bilinmeyen gruba (p:0,02) ve küçük arter hastalığına göre (p:0,011) KİMK'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil-1).

Tablo-1. İnme risk faktörlerinin sıklığı.

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

Tablo-2. KİMK'nin vasküler risk faktörleri ile ilişkisi.

	Karotis İntima-Media Kalınlıkları (mm)				p
	1	2	3	4	
N	70	69	67	67	
KİMK aralığı (mm)	0,37-0,56	0,57-0,77	0,78-0,97	0,98-1,35	
Yaş (ort.±SD)	63±14,2	63±11,2	66,2±11,7	64,6±12,6	
Erkek cins (%)	70	60,8	53,7	61,1	0,79
Hipertansiyon (%)	78,5	88,4	82,1	80,6	0,46
Diyabet (%)	38,5	42	47,8	53,9	0,03
Hiperlipidemi (%)	32,8	44,9	47,8	41,8	0,31
Sigara (%)	37,1	47,8	37,3	37,3	0,95
Obezite (%)	42,8	40,6	38,8	43,3	0,94
Aritmi (%)	31,4	20,3	26,9	25,4	0,45



Şekil-1. TOAST sınıflamasına göre KİMK ort. Dağılımı.

TARTIŞMA

İskemik inmeden sekonder korunmada altta yatan nedenin ve risk faktörlerinin tespiti hayati önem taşımaktadır. Günümüzde tüm ileri tetkik imkanlarına rağmen iskemik inmelerin yaklaşık üçte biri kriptojeniktir. Yapılan çalışmalar KİMK artışının iskemik inmelerin %15-20'sinin nedeni olan karotid arter aterosklerozunun prekllinik bulgusu olmasının yanı sıra kriptojenik inme etiyolojisini ortaya koymada katkı sağlayabileceğini göstermiştir (9, 10). Bu retrospektif çalışmada iskemik inmeli hastalarda KİMK artışının vasküler risk faktörleri ilişkisine bakılmış, yalnızca DM varlığının KİMK artışı ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur. KİMK artışının kümülatif endotel hücre hasarının bir sonucu olduğu ve DM'nin de erken dönemden itibaren sistemik inflamasyona neden olan vasküler endotelial disfonksiyon yaptığı bilinmektedir (4, 11). Endotel disfonksiyonu sonucu lipitler köpük hücreleri içinde lokalize olmak üzere toplanır, kalın yağlı çizgilerin oluşumu uyarılarak İMK'yi artırır, böylece zamanla lokal kan akışını kısıtlayarak iskemik inme riski oluşturur (12). Çin'de 314 non-kardiyojenik iskemik inmeli hastada yapılan bir çalışmada KİMK artışının tip 2 DM'si olanlarda 3 aylık modifiye Rankin Skorunun (mRS) ≥ 3 olması olarak tanımlanan

kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). İsveç'ten 1400'ün üzerinde iskemik inmeli hastanın KVDUSG'si ile yapılan bir çalışmada yaş, inme şiddeti ve TOAST'a göre inme tipinde iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı halde diyabetiklerin diyabetik olmayanlara göre artmış KİMK'ye sahip olduğu bildirilmiştir (14). KİMK artışının inme tipleri ile ilişkisi uzun yıllardır araştırma konusu olmuş olup yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Çalışmamızda KİMK'nin TOAST sınıflamasına göre inme tipleri ile ilişkisine bakıldığında büyük arter aterosklerozuna bağlı inmede; etiyolojisi bilinmeyen gruba ($p:0,02$) ve küçük arter hastalığına göre ($p:0,011$) KİMK'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. İskemik inmeli hastaların normal kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada tüm inme tiplerinde normallere göre KİMK artışı gösterilmiş olup büyük arter aterosklerozuna bağlı inmelerde bu ilişkinin daha güçlü olduğu vurgulanmıştır (15). Başka bir çalışmada ise büyük arter aterosklerozu ve küçük arter hastalığına bağlı inmelerle KİMK artışının anlamlı olarak ilişkili olduğu, kardiyoembolik inmelerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (16). Çin'den binin üzerinde hasta ile yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak artmış KİMK'nin büyük arter

aterosklerozu ile ilişkili olup küçük damar hastalığı ile ilişki olmadığı bildirilmiştir (17). Hemorajik inmelerin de dahil edildiği başka bir çalışmada KİMK artışının laküner olmayan ve kardiyembolik inmelerde anlamlı olarak daha fazla olduğu, hemorajik ve laküner inmelerde anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç, hemorajik ve laküner inmelerin patofizyolojisinin farklılığı ile açıklanmıştır (18). Bunun aksine, Japonya'da toplum tabanlı yapılan bir çalışmada hemorajik, laküner ve laküner olmayan inme tipleri ile KİMK artışının ilişkisi değerlendirilmiş olup laküner iskemik inmelerde KİMK'nin anlamlı olarak arttığı, hemorajik ve laküner olmayan inmelerde anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (19). KİMK'nin inme riski ve inme tipleri ile ilişkisini araştıran çalışmaların gözden geçirildiği bir meta-analizde çalışmamızdakine benzer şekilde KİMK artışının küçük damar hastalığına göre büyük damar aterosklerozu varlığı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu desteklenmiştir (20). Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Kliniğimizde çalışmanın yapıldığı dönemde yatan her iskemik inme hastasına bu konuda deneyimli ve yeterliliği olan bir nörolog tarafından rutin olarak uygulanan KVDUSG sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiş olup radyolog tarafından teyit edilmemiştir. Her ne kadar dahil etme

kriterlerine göre 40-90 yaş arası hastalar değerlendirilmiş olsa da yaş dağılımında 60-79 yaş arasındaki yığılma nedeniyle yaşın KİMK'ye olan etkisi gösterilememiş olabileceği düşünülmüştür.

SONUÇ

Bu çalışmada iskemik inmeli hastalarda DM varlığı KİMK artışı ile ilişkili bulunmuştur. KVDUSG gibi hızlı, yatak başı uygulanabilen, zararsız ve görece ucuz bir tetkik ile elde edilebilen KİMK artışının diyabeti olan iskemik inme hastalarında gösterilmesi inmeden korunmada diyabet kontrolünün önemine vurgu yapmaktadır. KİMK artışının TOAST inme tiplerinden büyük damar aterosklerozunda anlamlı olarak fazla olması yapılan çalışmalardaki çelişkili sonuçlara rağmen KİMK artışının aterosklerozun sublinik kanıtı olduğu düşünülürse akla yatkın görünmektedir. Sonuç olarak, KİMK ölçümünün inmeden korunmada elzem olan etiyolojik araştırma ve inme tipinin belirlenmesine önemli katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Çıkar çatışması: Yazarların tümünün herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, et al. Global Stroke Statistics 2019. *Int J Stroke*. 2020;15(8):819-38.
2. Bos D, van Dam-Nolen DHK, Gupta A, Saba L, Saloner D, Wasserman BA, et al. Advances in Multimodality Carotid Plaque Imaging: AJR Expert Panel Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(1):16-26.
3. Saba L, Antignani PL, Gupta A, Cau R, Paraskevas KI, Poredos P, et al. International Union of Angiology (IUA) consensus paper on imaging strategies in atherosclerotic carotid artery imaging: From basic strategies to advanced approaches. *Atherosclerosis*. 2022;354:23-40.
4. Raggi P, Stein JH. Carotid intima-media thickness should not be referred to as subclinical atherosclerosis: A recommended update to the editorial policy at *Atherosclerosis*. *Atherosclerosis*. 2020;312:119-20.
5. Zaidi NR, Gilani SA, Mehboob R, Waseem H, Hassan A. Diagnostic accuracy of carotid intima media thickness by B-mode ultrasonography in coronary artery disease patients. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2020;5:e79-e84.
6. Yang T, Wang Y, Zhang X, Xiang S, Wen J, Wang W, et al. Prevalence and influencing factors of abnormal carotid artery intima-media thickness in Henan Province in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1266207.
7. Sun P, Liu L, Liu C, Zhang Y, Yang Y, Qin X, et al. Carotid Intima-Media Thickness and the Risk of First Stroke in Patients With Hypertension. *Stroke*. 2020;51(2):379-86.
8. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6.

9. Sievering EM, Grosshennig A, Kottas M, Ernst J, Ringlstetter R, Koch A, et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and clinical risk scores in determining etiology of ischemic stroke. *Eur Stroke J*. 2023;8(3):738-46.
10. Fernandez-Alvarez V, Linares Sanchez M, Lopez Alvarez F, Suarez Nieto C, Makitie AA, Olsen KD, et al. Evaluation of Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness as Early Ultrasound Biomarkers of Carotid Artery Atherosclerosis. *Cardiol Ther*. 2022;11(2):231-47.
11. Muzurovic EM, Mikhailidis DP. Diabetes Mellitus and Noncardiac Atherosclerotic Vascular Disease-Pathogenesis and Pharmacological Treatment Options. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26(1):25-39.
12. Jiang P, Chen Z, Hippe DS, Watase H, Sun B, Lin R, et al. Association Between Carotid Bifurcation Geometry and Atherosclerotic Plaque Vulnerability: A Chinese Atherosclerosis Risk Evaluation Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1383-91.
13. Guo XJ, Wu M, Pei SF, Xie P, Wu MY. Influence of Carotid Intima-Media Thickness Levels at Bifurcation on Short-Term Functional Outcomes Among Non-Cardiogenic Ischemic Stroke Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:897-906.
14. Bill O, Mazya MV, Michel P, Prazeres Moreira T, Lambrou D, Meyer IA, et al. Intima-Media Thickness and Pulsatility Index of Common Carotid Arteries in Acute Ischaemic Stroke Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2022;12(1).
15. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adrai V, Chedru F, et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction : the Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral (GENIC) case-control study. The GENIC Investigators. *Circulation*. 2000;102(3):313-8.
16. Nagai Y, Kitagawa K, Yamagami H, Kondo K, Hougaku H, Hori M, et al. Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28(10):1239-43.
17. Wang M, Wang S, Wang X, Wu J, Wu Y, Wang Z, et al. Carotid Intima-Media Thickness, Genetic Risk, and Ischemic Stroke: A Family-Based Study in Rural China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;18(1).
18. Ohira T, Shahar E, Iso H, Chambless LE, Rosamond WD, Sharrett AR, et al. Carotid artery wall thickness and risk of stroke subtypes: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2011;42(2):397-403.
19. Shimoda S, Kitamura A, Imano H, Cui R, Muraki I, Yamagishi K, et al. Associations of Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Heterogeneity With the Risks of Stroke Subtypes and Coronary Artery Disease in the Japanese General Population: The Circulatory Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e017020.
20. Kumar P, Sharma R, Misra S, Kumar A, Nath M, Nair P, et al. CIMT as a risk factor for stroke subtype: A systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(11):e13348.