

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA QT DİSPERSİYONU
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SERHAN ÖZYILDIRIM

BOLU

2009

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA QT DİSPERSİYONU
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SERHAN ÖZYILDIRIM

DANIŞMAN

PROF. DR. GÜLÜMSER HEPER

BOLU

2009

TEŞEKKÜR

Bu tezin ve Türkiye’de gerçekleştirilen tüm bilimsel çalışmaların hayata geçirilmesi imkânını bizlere sunan ve bizlere her konuda olduğu gibi bilim konusunda da ışık tutan önderimiz Mustafa Kemal Atatürk’e,

Hayata gelip, yetişip uzmanlık tezi yazabilecek yaşa ve seviyeye gelmemi sağlayan ve bu süreçte hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili aileme,

Kardiyolog olarak yetişmemde ve tezimde emeği geçen, beni destekleyip bildiklerini bana öğreterek ileride bilime ve insanlığa daha iyi hizmet vermemi sağlayan değerli hocalarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve tüm kardiyoloji kliniği çalışanlarına,

Tezin birçok aşamasında yardımlarını eksik etmeyen sevgili Asude Çelik’e,
Teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Serhan ÖZYILDIRIM

2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv-v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 İnme	4
2.1.1 İnme Epidemiyolojisi	9
2.1.2 Serebrovasküler Anatomi	11
2.1.3 Akut İskemik İnme Tedavisi	16
2.1.4 Gidiş ve Prognoz	19
2.1.5 Kardiyovasküler Sistem ve İnme	22
2.1.6 İnmenin Kalp Üzerine Etkileri	22
2.2 QT Dispersiyonu	26
2.2.1 QT Dispersiyonunun Önemi ve Normal Değerleri	28
2.2.2 Farklı Patolojilerde QT Dispersiyonu	29
2.2.3 İlaçlar ve QT Dispersiyonu	30
2.2.4 Diyabet ve QT Dispersiyonu	31
2.3 Diabetes Mellitus	32
2.3.1 Diyabetin Tanımı ve Sıklığı	32
2.3.2 Diyabetin Metabolik ve Kardiyak Etkileri	34
2.3.3 Diyabet ve İnme	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1 Kontrol Grubu	44
3.2 Dışlama Kriterleri	45
3.3 İstatistiksel Analiz	45
3.4 Vakaların Değerlendirilmesi	46

4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

a: Arter

ACA: Anterior serebral arter

ADH: Antidiüretik hormon

ATP: Adenozin trifosfat

BT: Bilgisayarlı tomografi

Ca⁺⁺: Kalsiyum

DM: diabetes mellitus

EKG: Elektrokardiyografi

GIS: Gastrointestinal sistem

Hb: Hemoglobin

K⁺: Potasyum

MCA: Orta serebral arter

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

ms: milisaniye

Na⁺: Sodyum

PCA: Posterior serebral arter

QTc: QT intervali

QTd: QT dispersiyonu

QTc: Düzeltilmiş QT intervali

QTcd: Düzeltilmiş QT dispersiyonu

rt-PA: Recombinant doku plazminojen aktivatörü

USG: Ultrasonografi

ŞEKİLLER	Sayfa
Şekil 2.1: Vertebrobaziller ve karotis sistem	12
Şekil 2.2: Serebrovasküler anatomi ve Willis Poligonu	13
Şekil 2.3(A,B): Serebral arterler ve sulama alanları (MCA ve PCA)	14
Şekil 2.3(C,D): Serebral arterler ve sulama alanları (ACA ve Laküner İnme)	15
Şekil 2.4: EKG'deki temel segment ve intervaller	26
Şekil 2.5: Irk, etnik köken ve cinsiyet yönünden 20 yaş üzeri diyabet teşhisi almış yetişkinlerin prevalansı	34
Şekil 4.1: İnme, diyabetik inme, diyabeti olmayan inme hastaları ve kontrol grubunun ilk 12 ve 48 saat sonrası QTcd değerlerindeki değişim	51

TABLolar	Sayfa
Tablo 2.1: Metabolik Sendrom	36
Tablo 4.1: İnme ve kontrol gruplarının karakteristik özellikleri ve QTcd değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 4.2: Diyabetik ve diyabetik olmayan inme alt gruplarının karakteristik özellikleri ve QTcd değerlerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.3: Diyabetik inme ve kontrol gruplarının ilk 12 saat ve 48 saat sonrası QTcd değerlerinin kıyaslanması	50
Tablo 4.4: Diyabetik olmayan inme ve kontrol gruplarının ilk 12 saat ve 48 saat sonrası QTcd değerlerinin kıyaslanması	50
Tablo 4.5: İnme ve diyabetik, diyabetik olmayan alt gruplarında QTcd değerinde geçen süre zarfında oluşan azalma	51
Tablo 4.6: İnme grubunda sol ventrikül hipertrofisi(LVH) olan ve olmayanların QTcd kıyaslanması	52
Tablo 4.7: Diyabetik inme grubunda sol ventrikül hipertrofisi(LVH) olan ve olmayanların QTcd kıyaslanması	52
Tablo 4.8: Diyabetik olmayan inme grubunda sol ventrikül hipertrofisi(LVH) olan ve olmayanların QTcd kıyaslanması	53
Tablo 4.9: İnme hastaları içinde lezyonun yer aldığı hemisfere göre QTcd kıyaslanması	53
Tablo 4.10: Diyabetik inme hastalarında lezyon lokalizasyonuna göre QTcd kıyaslanması	54
Tablo 4.11: Diyabetik olmayan inme hastalarında lezyon lokalizasyonuna göre QTcd kıyaslanması	54

ÖZET

Serhan Özyıldırım, Akut İskemik İnme Hastalarında QT Dispersiyonu Özelliklerinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Bolu, 2009. İskemik inme önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup altta yatan bir kardiyak patoloji olmaksızın ölümcül aritmilere neden olabilmektedir. Bu çalışmada ventriküler aritmi ve ani ölüm oluşumunu öngörmede yararlı bir tetkik olan QT dispersiyonunun iskemik inmede kullanılabilirliğinin ve anlamlı olup olmadığının araştırılması hedeflendi.

İskemik inme semptomlarının başlangıcından itibaren geçen ilk 12 saat ve 48 saat sonrası EKGlerden elde edilen düzeltilmiş QT dispersiyonları(QTcd) yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş kontrol grubuna ait QTcd değerleri ile karşılaştırıldı. Bununla birlikte iskemik inme grubunda diyabet, sol ventrikül hipertrofisi ve lezyon lokalizasyonu gibi özelliklerin QT dispersiyonu üzerine etkileri incelendi. Ayrıca QT dispersiyonu değerlerinde tedavi sürecinde gözlenen zamansal değişim belirlendi. İnme grubunda semptomların başlangıcından itibaren geçen ilk 12 saatlik sürede, QTcd değerlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha uzun olduğu, süre ilerledikçe QTcd’de azalma olduğu ve 48 saatten sonra kontrol grubuna göre anlamlı bir fark kalmadığı tespit edildi. Bununla birlikte diyabet ve sol ventrikül hipertrofisi varlığının bu uzamayı daha da artırdığı ve bu hastalarda 48 saatten sonra da kontrol grubuna göre anlamlı QTcd uzamasının devam ettiği görüldü. Ayrıca sol hemisfer lezyonu olan hastalarda QTcd değerlerinin sağ hemisfer lezyonu olanlara göre anlamlı olarak uzun olduğu ve bu farkın 48 saatten sonra da korunduğu belirlendi.

Sonuç olarak, QT dispersiyonu akut iskemik inmenin ilk saatlerinde belirgin olarak yükselmekte ve tedavi sürecinde zamanla azalmaktadır. Diyabet, sol ventrikül hipertrofisi ve sol hemisfer lezyonu olan inme hastalarında QT dispersiyonundaki bu artış daha belirgin olmakta ve daha uzun sürmektedir. Dolayısıyla iskemik inmede mortalitenin azaltılması amacıyla hastalarının monitörizasyonunda ve yoğun bakım takibinde bu bilgiler değerli olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut iskemik inme, QT dispersiyonu, diyabet, lezyon lateralizasyonu, sol ventrikül hipertrofisi.

ABSTRACT

Serhan Özyıldırım, Examination of QT dispersion Features in Acute Ischemic Stroke Patients. Medical Speciality Thesis, Bolu, 2009. Ischemic stroke, an important cause of morbidity and mortality, can cause fatal arrhythmias without any underlying cardiac pathology. In this study the aim was to investigate whether QT dispersion, known as a useful technique to predict ventricular arrhythmias and sudden death, can be used as a meaningful test in ischemic stroke or not.

Corrected QT dispersions from the ECGs obtained in first 12 and after 48 hours of ischemic stroke onset were compared with the QTcd values of age and sex matched control group. Moreover, the effects of some features as diabetes, left ventricular hypertrophy and lesion location on QT dispersion were analyzed. Furthermore, change in QT dispersion with time during the treatment period was determined. It was found that in first 12 hours of symptom onset QTcd values of the stroke group was significantly longer than the control group but after 48 hours QTcd values of the stroke group were decreased and the difference between two groups was not statistically significant anymore. However it was shown that in stroke patients, diabetes and left ventricular hypertrophy caused a more obvious increase in QT dispersion and after 48 hours QTcd values of those patients were still significantly longer. Moreover QTcd values of the patients with left hemispheric lesions were significantly longer than the QTcd's of the patients with right hemispheric lesions and this difference was preserved also after 48 hours.

As a result, QT dispersion increases during first hours of ischemic stroke and decreases by time during treatment period. This increase is more obvious and it lasts longer in stroke patients with diabetes, left ventricular hypertrophy and left hemispheric lesions. Therefore those results can be valuable during the monitorisation and intensive care follow up of ischemic stroke patients in order to decrease mortality.

Key Words: Acute ischemic stroke, QT dispersion, diabetes, lesion lateralisation, left ventricular hypertrophy.

1. GİRİŞ

İnme tüm ölümler içerisinde kalp hastalıkları ve kanserden sonra görülen en sık 3. ölüm nedeni olup tüm dünyadaki ölümlerin %10'u inme nedeniyle oluşmaktadır. Yetişkinlerde uzun dönem fiziksel engelliliğin en sık görülen sebebidir (1). Dünya sağlık örgütü istatistiklerine göre tüm dünyada her yıl 15 milyon kişi inme yaşamakta, bunların 5 milyonu ölmekte, 5 milyonu ise kalıcı hasarla ömrünü devam ettirmektedir. ABD'de yapılan çalışmalarda her yıl en az 750.000 kişinin inme yaşadığı ve bu nedenle ülke ekonomisinin 40 milyar Dolar'ın üzerinde kayıba uğradığı gösterilmiştir. İnme her yaşta olabilmekle birlikte tüm inmelerin dörtte üçü 65 yaş üzerinde görülmekte ve 55 yaşından sonra her 10 yıl için inme riski iki kat artmaktadır (2,3). Kısaca inme, hem sıklığı hem de sonuçları yönünden birey ve toplum açısından önemli bir sağlık sorunudur.

Tüm inme tipleri içinde en sık karşılaşılanı iskemik inmedir. İnmelerin %88'i iskemik inme olup %9'u intraserebral kanama ve yaklaşık %3'ü de subaraknoid kanama nedeniyle ortaya çıkmaktadır (4). Bu derece sık karşılaşılan ve mortalitesi yüksek bir hastalıkta prognoz, özellikle de aritmi ve ani ölüm gelişim ihtimalinin belirlenmesinde yardımcı olacak belirteç ve testler, hastaların medikal takip stratejilerinin ve sürelerinin yanısıra tedavi protokollerinin belirlenip yönlendirilmesinde yardımcı olacaktır. Ani ölüm ve aritmi öngörüsünde kullanılabilen ve sadece standart oniki derivasyonlu bir EKG'den elde edilen QT dispersiyonu gibi parametreler ucuz ve kullanışlı olmalarıyla giderek ilgi çeken bir konu haline gelmektedir. Bu tür ölçümlerin inme hastalarında kullanımıyla ilgili oldukça sınırlı sayıda veri bulunmakta ve bu kanıt yetersizliği nedeniyle inme hastalarının prognozunu belirlemede bahsi geçen konu henüz günlük kullanımda yer bulmaktan uzak görünmektedir. Çalışma yapmayı planladığımız alan temel olarak EKG'deki bazı dalgalar arası mesafeleri içermektedir. Q dalgasının başlangıcından T dalgasının bitişine (izoelektrik hatla birleştiği nokta) kadar geçen süre QT intervali olarak adlandırılır (5). QT intervali, ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen süreyi yansıtır ve genellikle ventriküler aksiyon potansiyeli süresine karşılık gelir. Erişkinlerde 350 ile 440 milisaniye arasında değişebilmektedir. QT mesafesi kalp hızından etkilenir ve bu nedenle QT mesafesinin kalp hızı göz önüne

alınarak belirlenen haline düzeltilmiş QT denir ve genellikle QTc olarak kısaltılır. QT intervali sadece kalp hastalıklarında değişen bir gösterge olmayıp aynı zamanda hipotermi, elektrolit bozuklukları, ilaçlar ve santral sinir sistemi hastalıklarından da etkilenebilmektedir. Bunun da ötesinde yapılan çalışmalarda QT mesafesinin diyabetik hastalarda otonom nöropatiye bağlı olarak değiştiği de gösterilmiştir (5,6).

Otonom sinir sisteminde meydana gelen değişiklikler ve buna bağlı olarak oluşan kalbin ventriküler repolarizasyon anormallikleri önemli ritim bozuklukları ve buna bağlı gelişen kalbin fonksiyon bozuklukları için hem tetikleyici hem de belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. İnme gibi sık karşılaşılan, ölümcül olabilen ve kardiyovasküler sistemin çalışmasıyla ilişkili bir patolojide gelişebilecek ani ölüm riskinin önceden ortaya konmasında kullanımını araştırmayı hedeflediğimiz QT dispersiyonu standart 12 derivasyonlu EKG’de maksimum ve minimum QT intervalleri arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Düzeltilmiş QT dispersiyonu ise bunların RR mesafesi yani iki depolarizasyon arasında geçen süre temel alınarak düzeltilmeleri sonucu ortaya çıkan en uzun ve en kısa düzeltilmiş QT intervalleri arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. QT dispersiyonu ventriküler repolarizasyonun heterojenitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(7).

Bunun yanı sıra diyabete bağlı mortalitenin en önemli sebebi kalp hastalığıdır. Diyabetik hastaların yaklaşık üçte ikisi kalp ve damar hastalıkları nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Diyabetik hastalarda kalp hastalığından ölüm oranları diyabetik olmayanlara göre yaklaşık 4 kat daha fazladır. Kalp hastalığı riskini artırmasının yanı sıra diyabet mevcudiyeti inme riskini 6 kata kadar artırmaktadır. Bu artışta diyabetiklerin yaklaşık %75’inde görülen artmış hipertansiyon prevalansının da etkisi olduğu düşünülmektedir (8). Dolayısıyla inme hastalarında hastalığın şekli, lokalizasyonu yanında ek patolojilerin kalbin elektriksel heterojenitesine etkilerini araştırmak prognoz belirlemede önem arz etmektedir. Bu çalışmada iskemik inme hastalarının QT dispersiyonu değerlerinin yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş kontrol grubunun değerleriyle kıyaslanması suretiyle ventriküler aritmi ve ani ölüme yatkınlık oluşumunu öngörmede kullanılabilecek QT dispersiyonuna inmenin etkilerinin ortaya konması hedeflendi. Bununla birlikte inme hastalarında sık karşılaşılan diyabetin de bu hasta grubundan elde edilen QT dispersiyonuna ek olarak etkisi olup olmadığı, ayrıca inmenin erken dönemindeki

riskle ilerleyen süreçteki ventrikül repolarizasyon heterojenitesine bağlı riskin artış mı azalma mı gösterdiğini değerlendirmek amacıyla QT dispersiyonunun zamansal olarak değişimi incelendi. Buradaki temel hedef iskemik inme hastalarında erken dönemin mi yoksa infarktın yerleştiği ilerleyen günlerin mi ventriküler aritmi ve ani ölüm yönünden daha riskli olduğuna yönelik sonuçlara ulaşmaktı. Bu sayede hastaların takip stratejilerinin belirlenmesinde bu yönden en riskli dönemin bilinmesinin mortalitenin azaltılmasına katkı sağlayabileceği düşünüldü. Bunlara ek olarak sol ventrikül hipertrofisi ve lezyon lokalizasyonunun QT dispersiyona olan etkileri incelenerek bu iki parametrenin prognozla ilişkisi hakkında anlamlı ipuçlarına ulaşıp ulaşılamayacağı değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme

Yetişkinlere ait tüm nörolojik hastalıklar içinde inme sıklık ve önem açısından ilk sırayı almaktadır. Herhangi bir hastanede yetişkin hasta popülasyonunda karşılaşılan nörolojik hastalıkların yarısından fazlası inmedir (9). İnme ya da serebrovasküler hastalıklar beynin bir veya daha çok damarını etkileyen travma dışı bir nedenle ortaya çıkan tüm hastalıkları içerir (1). İnme serebral damarlardan birinin herhangi bir nedenle tıkanmasıyla infarkt şeklinde veya yırtılması sonucu kanama şeklinde gelişebilen bir sendromdur (4,10). Serebral kan dolaşımındaki anormallik sonucu oluşan bu hastalık, tüm ölüm sebepleri arasında üçüncü ana ölüm nedeni ve en fazla engelliliğe yol açan hastalık grubudur. Bununla beraber inme demansın en sık ikinci sebebi, epilepsinin yaşlı popülasyondaki en sık sebebi ve depresyonun da oldukça sık görülen bir nedenidir (11,12).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, en az 24 saat süren, hızla gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global olarak bozulduğu bir sendrom olarak tanımlanmıştır (13). Geçici iskemik atak durumu ise beynin belirli bir bölgesine gelen kan akımındaki değişikliğe bağlı olarak 24 saatten kısa süren geçici nörolojik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır ve eğer bu durum sebat eder ve geri dönüşsüz bir hal alırsa inme olarak isimlendirilmektedir. Serebrovasküler olay veya beyin atağı olarak da bilinen inmenin alttipleri arasında iskemi infarkt ve kanama sayılabilir. Bu hastalık grubunda çeşitli sınıflamalar yapılmıştır, ilk sınıflamalar lezyonun patolojisine göre yapılmış ve inmeler, iskemik ve hemorajik olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonra ise, ileri tetkiklerin de yardımıyla, lezyonun patolojisiyle birlikte, lezyonun lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak bazı sınıflamalar yapılmıştır (19). Bu sınıflamalarda inmeler; mekanizmalarına göre; trombotik, embolik ve hemodinamik olarak, klinik gidişe göre; tamamlanmış ve ilerleyen olarak, arter alanına göre; total anterior dolaşım infarktleri (TACI), parsiyel anterior dolaşım infarktleri (PACI) posterior dolaşım infarktleri (PCI) ve laküner infarktler (LACI) olarak gruplara ayrılmıştır (8,13,14).

Bamford ve arkadaşlarının (15) 1991’de yaptığı bu sınıflamada TACI a. serebri media’nın büyük bir bölümünü kapsayan bir infarkta işaret eder. Bu durum oldukça geniş bir alanda infarkta neden olur ve a. serebri media’nın proksimal oklüzyonu ya da a. karotis interna oklüzyonu sonucu gelişir. PACI’de ise bu düzeyde geniş bir alan etkilenmez ve genellikle a. serebri media dallarından biri, nadiren de anterior serebral arter tıkanması sorumludur. Laküner infarktlar ise kortikal bulgular ve hemianopsinin olmadığı; motor ve/veya duysal bulguların yüz, kol ve bacağın hepsini ya da en azından ikisini içeren durumlardır. Laküner infarktlar penetran arterlerden birinin tıkanmasına bağlı küçük ve derin infarktlardır. Posterior dolaşım infarktlarında ise vertebrobaziler sistemi oluşturan arterlerin oklüzyonuna bağlı olarak oksipital loblar, beyin sapı ve serebellum tutulumu görülür. Klinikte beyin sapı ve serebellar bulgularla hemianopsinin farklı kombinasyonlarının görülmesiyle tanınırlar (8).

Arter oklüzyonunu takiben serebral kan akımının nöronların canlı kalabilmesi için gerekli olan minimum seviyenin altına düşmesi sonucu serebral infarkt oluşur (13). Serebral kan akımının azalıp 8–23 ml/100g/dk olduğu düzeyde morfolojik değişiklikler meydana gelir. Akımın 8 ml/100g/dk’nın altına düşmesi ise doku infarktı ile sonuçlanır (8,9,16). Serebral kan akımının tamamen durması saniyeler içinde nöronal elektriksel aktivitenin durmasına neden olur (8). Bunu hücre içi ATP gibi yüksek enerjili fosfatların tükenmesi ve buna bağlı olarak membran iyon pompasının fonksiyonlarının bozulması takip eder. Potasyum hücre dışına çıkarken, sodyum ve klor hücre içine girerek membran depolarizasyonu oluşur. ATP kaybı ve buna bağlı olarak ortaya çıkan iyon pompası bozukluğu geridönüşümlü olabildiği için geridönüşümsüz yıkım oluşmayabilir. ATP kaybını perfüzyon tamamen kesildiğinde dahi beyin hücreleri bir saat kadar tolere edebilir. İskemik hücrede zayıf olan glukoz ve glikojen depolarından anaerobik olarak ATP üretilemez. Laktat ve hidrojen iyonları birikmeye başlar ve laktik asidoz oluşur. Hidrojen iyonları demire bağlı serbest radikal oluşumunu başlatır ve astroglial zedelenmeyi artırır. Na^+-K^+ transportunda meydana gelen bozulma anoksik depolarizasyona yol açar. Bu duruma glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitlerin salınımı eşlik eder. İskemik nöronda iyon pompasındaki fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kalsiyumun hücre içine girmesi hücresel zedelenmeyi artırır. Kalsiyum, fosfolipazı aktive ederek

membrana bağılı gliserofosfolipidlerin serbest yağ asitlerine hidrolizine neden olur. Bu da diğer membran lipidlerinin serbest radikal peroksidasyonu ile sonuçlanır. Ayrıca kalsiyum proteaz enzimlerinin aktivasyonuna neden olarak proteinlerin lizisine ve nitrik oksit sentetazın aktivasyonu ile serbest radikallerin çıkmasına neden olur. Tüm bunların sonucunda da geridönüşsüz hücre hasarı meydana gelir ve hücre ölümü gerçekleşir (9,16). Akut iskemiden dakikalar ve saatler sonra sitotoksik ödem gelişir. İskemik ödem inmeden sonraki 1–3 gün zarfında giderek artar ve 5. gün civarında maksimum düzeye ulaşır (17). Serebral iske mi sonrası oluşan nöronal hasar, iske mi sırasındaki perfüzyon miktarına ve kan akımındaki azalmanın süresine bağılıdır. İske miye uğrayan dokuya belirli bir süre sonra reperfüzyon sağlandığında dokular normal fonksiyonlarına dönebilir. Bununla birlikte kanlanmaya engel olan durum ortadan kalkıp hasarlı dokuda yeterli düzeyde kanlanma tekrar sağlandığında yeni hasarlar veya infarkt gelişebilir. Kan akımının yeterli düzeye dönmesi sırasında olan bu hasarlanmaya reperfüzyon hasarı denir. Reperfüzyon, nöronal hasara yol açarak ilerleyen dönemde klinik kötüleşmeye sebep olabilir (8,9,16).

İnfarkt gelişiminde önce bölgesel vazodilatasyon görülür. Perfüzyon yetersizliği devam ederse bunu kan damarlarında staz ve kan hücrelerinin segmentasyonu daha sonra da nöronal ödem izler. Perfüzyon düzelmezse bu süreç beyin dokusunun nekrozu ile sonuçlanır (18). Beyin dokusunda bu dönemde önce yumuşama, daha sonra likeifikasyon gözlenir ve fagositik mikroglialar ile infarkt bölgesinde kavite gelişir (9). İnfarktlar soluk, kırmızı veya her ikisinin de birlikte görülebildiği mikst tipte olabilir. Soluk infarkt genelde arteriyel tromboza bağılı perfüzyon bozulması ya da hemodinamik mekanizmalarla oluşur. Kortekste ve subkortikal beyaz cevherde gelişir. İki-beş günlük süre içinde sinir liflerinin koagülasyon nekrozu ile interstisyel sıvı birikimi gözlenir ve altıncı haftadan sonra nekrotik materyalin parçalanması ile kistik kaviteler oluşur. Kırmızı infarkt hemorajik veya kanlı infarkt olarak da bilinir ve daha çok gri maddede, genellikle emboli sonucu oluşur. Kırmızı olmasının nedeni, infarkta uğramış dokuda başlangıçta azalmış olan kanlanmanın sonradan artmasıdır (9,18).

İskemik inmelerin %50'si geniş arter aterosklero zu,%20'si kardioembolizm, %25'i laküner, %5'i diğer belirlenen etyolojiler, yaklaşık 1'i de sebebi belirlenemeyen nedenler ile oluşmaktadır. Beyin iskemisinin mekanizmaları arasında

emboli, ateroskleroz, hemodinamik perfüzyon bozukluğu, lipohiyalinoz sayılabilir. (18). İnfarktlar birkaç milimetreden, birkaç santimetreye varan büyüklükte olabilir. Tek veya birden fazla bölgede, parçalı veya uniform, yüzeysel veya derin, kortikal veya subkortikal olabilir. İnmeyle ilgili beyin ödemi ve transtentorial herniasyon, tekrarlayan inme, hemorajik dönüşüm, epileptik nöbet, hidrosetali, uygunsuz ADH salınımı, konfüzyon, depresyon, anksiyete bozukluğu, yutma bozuklukları, malnütrasyon ve metabolik bozukluklar, kardiovasküler ve pulmoner problemler, venöz tromboembolizm, enfeksiyonlar, GIS kanaması, bası yaraları gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (19,20).

İskemik inmeler trombotik, embolik ve hemodinamik mekanizmalar sonucu gelişir. Trombotik infarktlar genellikle aterosklerotik plakların üzerine trombüs yerleşmesi sonucu gelişirken embolik infarktlar bir arterin uygun kollateral kan akımı bulunan bölgesinin distalindeki bir noktada emboli ile tıkanması sonucu gelişirler. Hemodinamik infarktlar global serebral perfüzyonun kritik olarak azalması sonucu gelişir. İskemik inmeleri tedavi yaklaşımını etkilemesi nedeniyle aterotrombotik, kardioembolik ve laküner infarktlar olarak gruplandırmak mümkündür. Aterotrombotik infarktlar serebral infarktların yaklaşık %30'undan sorumlu olup bu infarktlar intrakraniyal ya da ekstrakraniyal büyük ve orta boy arterlerin belirli bölgelerinin aterosklerotik lezyonları sonucu oluşur ve damarlarda stenoz, oklüzyon ve hemodinamik mekanizmalarla infarktlara yol açabilir (21–23). Hemodinamik mekanizmada proksimal arterlerde arter lümeninin %70'in üzerinde daraldığı görülür. Ayrıca proksimal arterlerden distal arterlere embolizasyon sonucunda da infarkt gelişebilir. Aterotrombotik infarktlı hastalarda geçici iskemik atak, servikal üfürüm, periferik arter hastalığı gibi bulgularla daha sık karşılaşılır. BT ve MRG'de bir arterin sulama alanına uyan 1,5 cm'den büyük infarktlar görülür ve anjiyografi ile semptomdan sorumlu damarda, %50'den fazla stenoz veya tam tıkanma tespit edilebilir. Kardioembolik infarktların tüm iskemik inmelerdeki oranı da aterotrombotik infarktlarla aynıdır. Kalp boşluklarından kaynaklanan embolinin tümü veya parçalarından biri dolaşım içinde ilerleyerek daha küçük çaplı bir arteri tıkar; böylece daha distale kan geçişi engellenerek tıkanan arterin beslediği alanda infarkt tablosu oluşur. Kardioembolik inmeler daha genç yaşlarda görülen infarktlarda daha sık karşımıza çıkmaktadır ve sıklıkla hızlı gelişerek dakikalar hatta saniyeler içinde

maksimal defisit oluşumuna neden olurlar. Multipl damar alanlarında geçici iskemik atak veya infarkt, kortikal dal oklüzyonları, hemorajik infarkt, sistemik embolizasyon, akut inme semptomları yanında başağrısı ve epileptik nöbet gibi özellikler kardioembolik inmelerde daha sıktır. BT ve MRG’de bir arter alanına uyan geniş kortikal infarkt görüleceği gibi değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyon da görülebilir. Kardioembolik infarkt tanısı emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanması ile konur. En sık emboli nedeni olan kalp hastalıkları atrial fibrilasyon, miyokard infarktüsü, kalp kapak hastalıkları ve trombüstür (24–26).

Laküner İnfarktlar ise tüm iskemik inmelerin yaklaşık dörtte birinden sorumludur. Laküner infarktlar büyük serebral arterlerin derin penetran dallarının tıkanması sonucu beyin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan küçük infarktlardır. Çoğunlukla bazal ganglionlar, kapsula interna veya ponsta görülür. Bazı olgularda görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmeleri mümkün olmayabilir. (27,28).

İskemik inmelerin % 5’inden azını oluşturan santral sinir sistemi vaskülitleri, disseksiyon, travma, mitokondrial hastalıklar, konjenital damar hastalıkları, *Cadasil (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)* gibi hastalıklar dışlandığında bazı yazarlar nedeni belirlenemeyen olguları aterotrombotik infarkt grubuna dahil etmektedir. Bununla birlikte nedeni açıkça ortaya konamayan bu tür inme olguları için "kriptojenik" terimi de kullanılmaktadır (29–31). İleri incelemelerle kriptojenik inmelerin büyük bir bölümünde daha az tanınabilen arkus aorta ateromları ve kardiyak kaynaklı embolizm gibi patolojiler saptanmaktadır. Nedeni belirlenemeyen bu tür inme olgularına %17–32 oranında rastlanmaktadır (32–36).

İskemik inmede çoğunlukla akımın tamamen kesilmesi söz konusu değildir ve doku perfüzyonu azalarak da olsa devam eder. Bu damarın beslediği bölgenin merkezi en şiddetli hasara maruz kalırken daha periferdeki alanda iske mi bu denli şiddetli değildir. Bu periferik bölgelerde çoğu zaman kollateral dolaşım görülebilmektedir. Periferik bölgede hipoperfüzyona maruz kalan ancak henüz yapısal hasarın gelişmediği ve zamanında müdahaleyle kurtarılması mümkün olan bir alan mevcuttur ve bu alana iskemik penumbra denir. Penumbra alanının tespitinde en

sık kullanılan yöntem perfüzyon-difüzyon çalışması olup difüzyon ağırlıklı görüntülemeyle eş zamanlı olarak yapılan perfüzyon çalışmasında bölgesel serebral kan hacmi, ortalama kapiller geçiş zamanı ve bölgesel serebral kan akımı haritaları belirlenir. Eğer perfüzyon görüntülemedeki defekt difüzyon ağırlıklı görüntülemedekinden daha büyükse uyumsuz olan bölge penumbra yani kurtarılabilecek doku bölgesi olarak kabul edilir. Penumbra alanı iskemik süreçte reperfüzyonla normal fonksiyonlarına kavuşabileceği gibi, iskeminin devam etmesi ve ciddileşmesi neticesinde infarktla da sonuçlanabilir. Dolayısıyla tedavi süreci lezyonun büyüklüğünü ve gidişatı yakından ilgilendirmektedir (37).

2.1.1 İnme Epidemiyolojisi

Önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan inme ölümle sonuçlanan hastalıklar arasında ilk sıralarda yer almaktadırlar. İnme tüm ölümler içerisinde en sık görülen üçüncü ölüm nedeni ve yetişkinlerde fiziksel engelliliğin en önemli sebebidir. Tüm dünyadaki ölümlerin %10'u inme nedeniyle oluşmaktadır ve inmeye bağlı ölümlerin yaklaşık %88'i 65 yaş üzerinde görülmektedir (1).

Dünya sağlık örgütü istatistiklerine göre tüm dünyada her yıl 15 milyon kişi inme yaşamakta, bunların 5 milyonu ölmekte, 5 milyonu ise kalıcı hasarla ömrünü devam ettirmektedir (1).

ABD'de inme uzun dönem engelliliğin en önemli sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya sağlık örgütünün tahminlerine göre inme olaylarının sayısı 2000 yılındaki 1,1 milyon değerinden 2025 yılında yılda 1,5 milyon vakaya çıkacaktır (1).

İnme her yaşta olabilmekle birlikte tüm inmelerin dörtte üçü 65 yaş üzerinde görülmekte ve 55 yaşından sonra her 10 yıl için inme riski iki kat artmaktadır (1). Toplumdaki bireylerin binde ikisi her yıl inme geçirmekte, inme geçirenlerin yaklaşık üçte biri ertesi yıl ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri kısmen iyileşmektedir. Tüm akut inme olaylarının %75'i hastanın hayatındaki ilk inme olarak karşımıza çıkmaktadır ve 5 yıl içinde kümülatif olarak, inmenin tekrarlama riski 1/3 ile 1/2 arasında değişmektedir. İlk inme sonrası bir aylık mortalite yaklaşık %24 iken bu oran ilk 1 yıl için yaklaşık %42 olarak bulunmuştur ve tekrarlayan inmelerden sonra bu oran daha da artmaktadır (2,3,38,39).

İnme insidansı; belirli bir zaman periyodunda, bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilen hızdır. İnme insidansının artan populasyon yaşıyla birlikte yükselmekte olduğu düşünülmektedir. Türkiye’de inme prevalansı ve insidansı ile ilgili bilgilerin yeterli düzeyde olmaması nedeniyle inme ile ilgili epidemiyolojik verilerimiz Batı kaynaklarına dayanmaktadır. İnme ile ilgili doğru insidans verileri elde etmek için; inmenin tanımı iyi yapılmalı, geçici iskemik atak dışlanmalı, popülasyon sınırlama yapılmaksızın incelenmeli, yaşlara göre insidans incelenmeli ve inceleme kayıtları iyi tutulmalıdır. İnmenin coğrafi dağılımında ve ırk özelliklerine göre farklılıklar olduğu, örneğin siyah ırkta inme insidansının beyaz ırktan yüksek olduğu ortaya konmuştur (40–42). Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55–64 yaş arasında binde 1,7, 65–74 yaş arasında binde 4,9–8,9, 75 yaş ve üzerinde binde 13,5–17,9’dur. Kırkbeş yaş öncesi gelişen inmeler tüm inmelerin %3-5’ini oluşturdukları için inme insidansını tahmin etmek güçtür. Erkeklerde 55–64 yaş arasında inme insidansı kadınlara göre 2–3 kat fazla iken ileri yaşlarda bu fark azalmaktadır (9).

İnme prevelansı; belirli bir zamanda bir popülasyondaki eski ve yeni inme vakası sayısının risk altındaki nüfusa bölünmesiyle elde edilen bir orandır. İnme prevalansı yaşla birlikte artar ve yapılan çalışmalarda binde 8 olarak bildirilmiştir (43). İnmelerin %88’inin iskemik %9’unun intraserebral kanama ve yaklaşık %3’ünün de subaraknoid kanama olduğu saptanmıştır (4). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar inme sonrası yaşam oranında yükselme olduğunu göstermektedir (44). Fakat intraserebral kanamalara kıyasla iskemik inme sonrasında ölüm oranı daha yüksektir. Mortalitesinin daha yüksek oluşu nedeniyle iskemik inmelerde öncelikle risk faktörlerinin belirlenmesi ve korunmaya yönelik çalışmalara gerek duyulmaktadır (41). Epidemiyolojik çalışmalarda inmeden sonraki ilk 4 haftada ölüm oranının yaklaşık %30 olduğu saptanmıştır (45,46). İlk 4 haftalık mortalite altta yatan inme etyolojisine bağlıken, akut inmeyi izleyen 180 günlük mortalite en sık beraber olan hastalıklara bağlıdır.

2.1.2 Serebrovasküler Anatomi

Beyin kan akımını başlıca dört arteriyel yoldan sağlar; bunlar her iki tarafta yer alan internal karotid ve vertebral arterlerdir. Bu arterler önde anterior dolaşım adı verilen karotis sistemin, arka kısmında ise posterior dolaşım denilen vertebrobaziler sistemi oluştururlar (şekil 2.1).

Ortalama erişkin beyin ağırlığı 1500g üzerindedir. Kardiak debinin % 20'si beyine gider. Dakikada yaklaşık 1000ml olan bu kanın 800ml'si karotis sistemiyle, geri kalanı vertebrobaziler sistemle gönderilir (47). Beyne gelen kan akımı belirli sınırlar içinde kan basıncı değişikliklerine rağmen sabit tutulur. Bu mekanizmaya serebral otonöregülasyon denir. Serebral otonöregülasyon ortalama arteriyel basıncın 70-160mmhg arasındaki değişikliklerinde işler, bu limitleri aşan hipotansiyon ve hipertansiyonda yetersiz kalır (47).

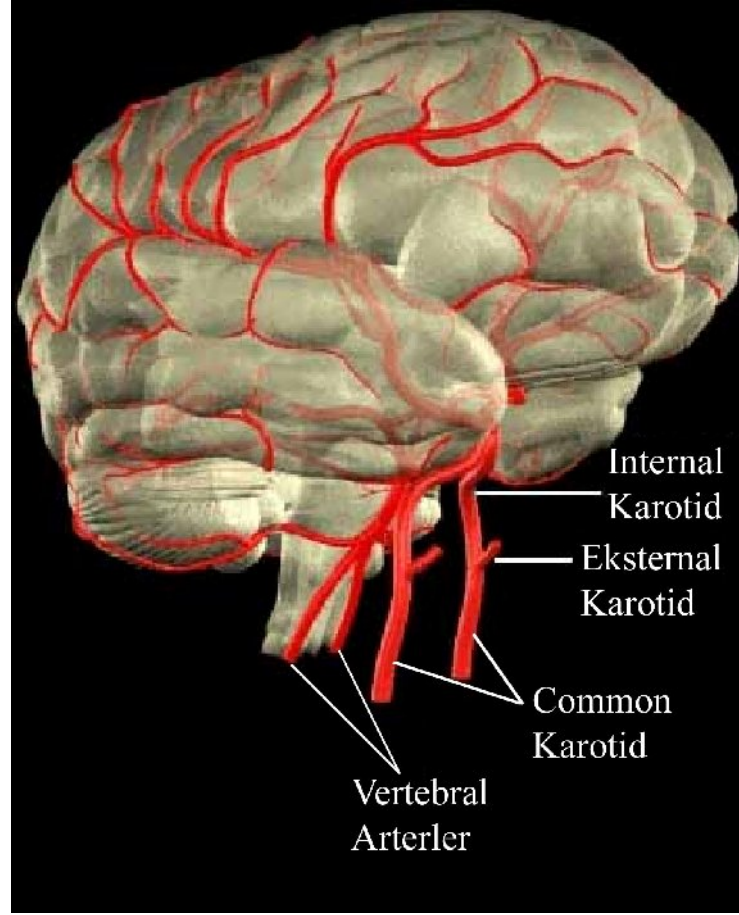
Vertebrobaziler Sistem

Vertebrobaziler sistem sağ ve sol subklavian arterlerden ayrılan vertebral arterler ve bunların birleşmesi ile oluşan baziler arter ve dallarından oluşur (şekil 2.1). Bu sistem spinal kord, beyin sapı, serebellum, talamus, internal kapsül, bazal ganglia, oksipital korteks ve inferior temporal korteksin arteriel dolaşımını sağlarlar.

Karotis Sistem

İki internal karotid arter ve dalları tarafından oluşturulur (şekil 2.1). Kortikal olarak orta serebral arter frontal, parietal ve temporal lobların lateral yüzlerinin, anterior serebral arter ise frontal ve parietal lobların medial yüzlerinin arteriel dolaşımını sağlar. Bu arterlerden ayrılan perforan dallar ise arterlerin proksimal kısımlarından ayrılan uç dallardır ve diensefalon, internal kapsül, bazal ganglionlar gibi beyin derin kısımlarında yer alan oluşumların dolaşımını sağlarlar.

Şekil 2.1: Vertebrobaziller ve Karotis Sistem. www.strokecenter.org(50)'dan alınmıştır.



Willis Poligonu

İnterpedünküler sisterna içerisinde internal karotid arter ve baziller arterin dalları ve bunlar arasındaki anastomozların meydana getirdiği poligondur. Willis Poligonu önde anterior serebral arterler ve bunları birleştiren anterior komminikan arter, arkada ise internal karotid arterleri posterior serebral arterlerle birleştiren posterior komminikan arterler ve posterior serebral arterlerden oluşur (Şekil 2.2 ve 2.3).

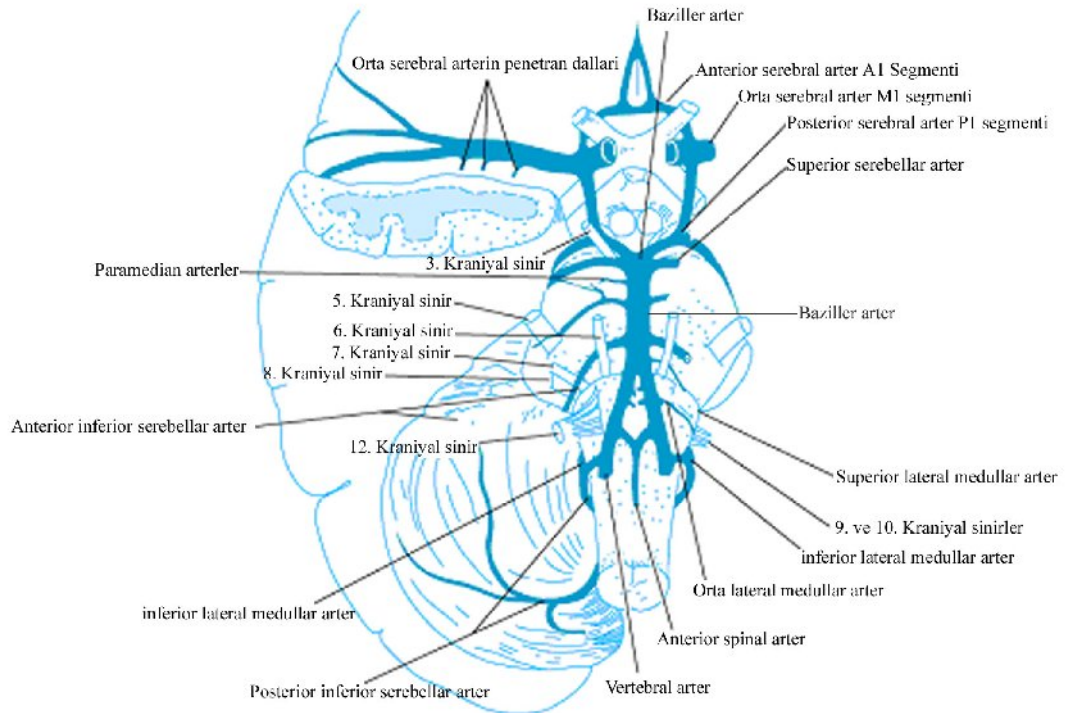
Arteriyel Anastomozlar

Beyinde arteriel sirkülasyonlarda anastomik bağlantılar vardır. Willis poligonu ve diğer anastomotik bağlantılarla bir arterde stenoz ya da oklüzyon oluşması halinde o arterin sulama alanında sabit bir kan akımı sağlanabilir. Beyinde başlıca üç grup anastomik bağlantı vardır: 1. İntrakranial anastomozlar: Esas olarak Willis poligonunda ve ayrıca kortikal düzeyde, serebellumda superior, anterior-inferior ve posterior-inferior serebellar arterler arasında oluşur.

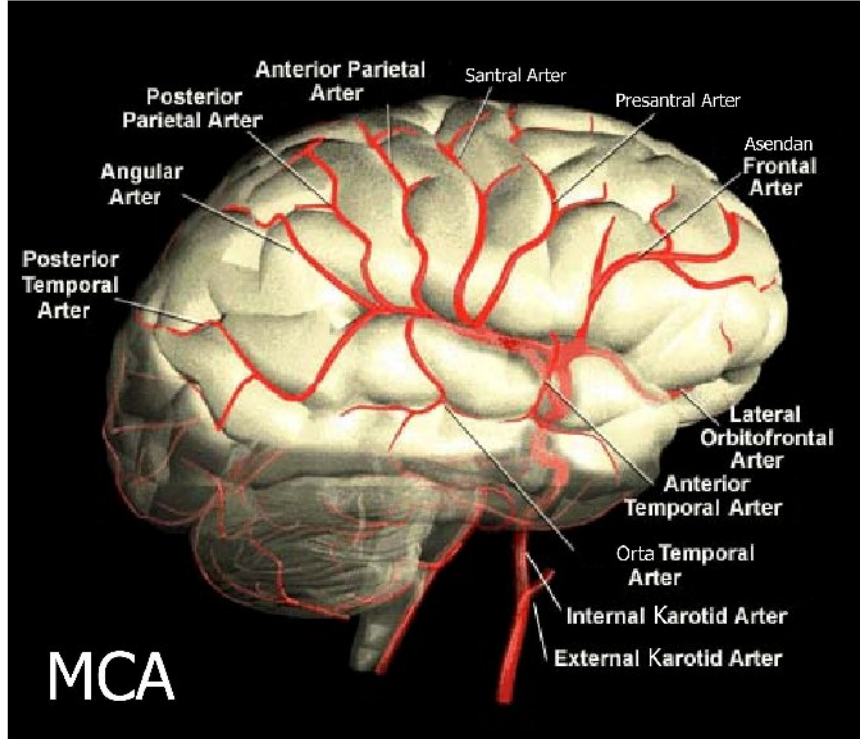
2. Ekstrakranial-intrakranial anastomozlar: İki gruptur. Birinci grup, eksternal karotid arter ve oftalmik arter arasında, ikinci grup ise eksternal karotid arterlerin meningeal ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomeningeal dalları arasındadır.

3. Ekstrakranial anastomozlar: Servikalde vertebral ve eksternal karotid arterler arasındadır (48,49).

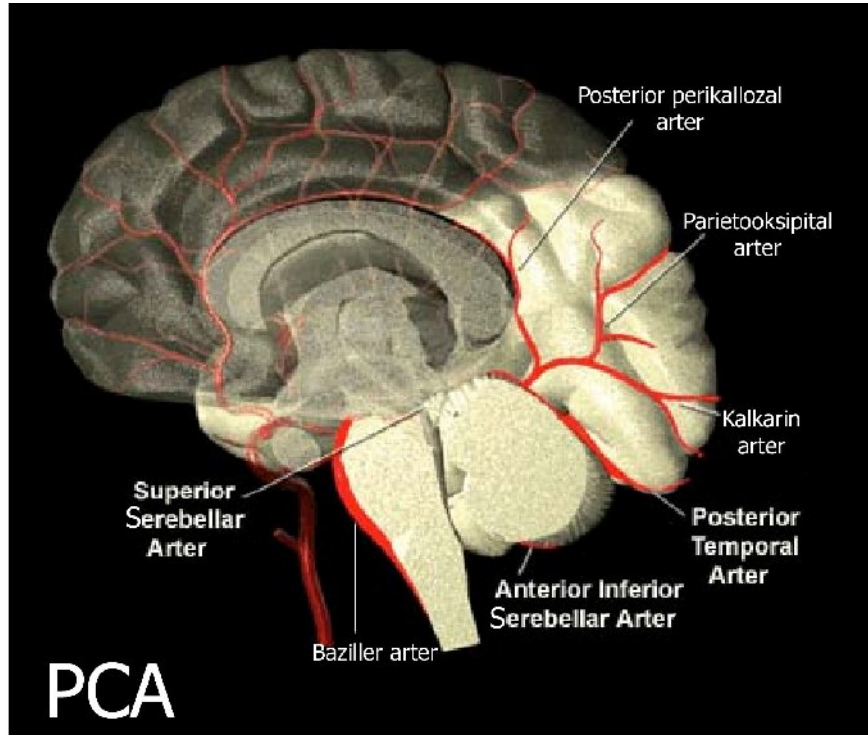
Şekil 2.2: Serebrovasküler Anatomi ve Willis Poligonu. Adams Victor's Neurology(8)'den alınmıştır.



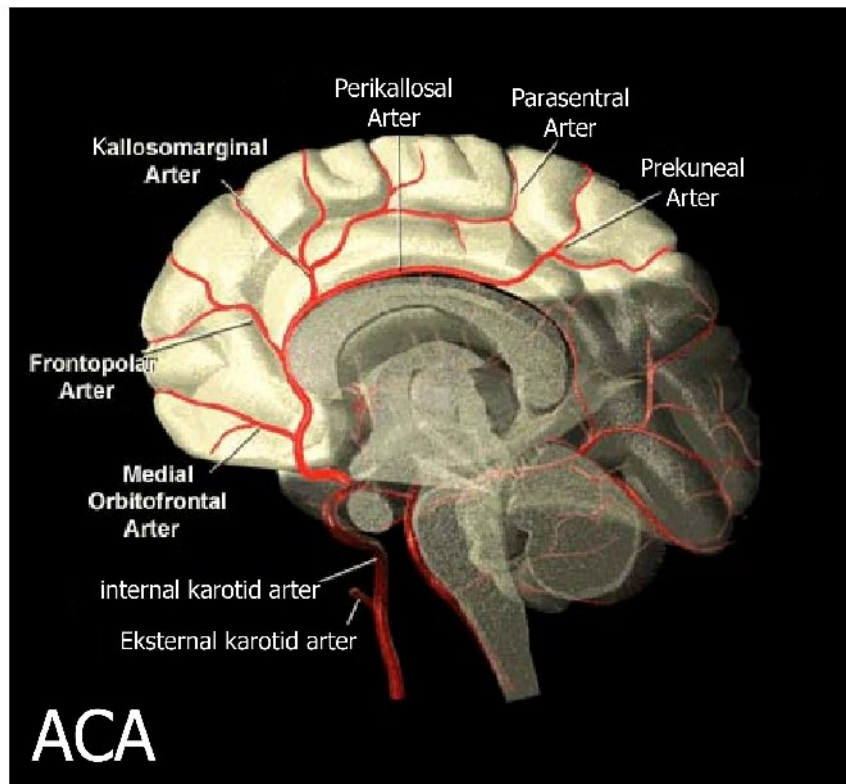
Şekil 2.3: Serebral arterler ve sulama alanları: A) Orta serebral arter (MCA), B) Posterior serebral arter (PCA), C) Anterior serebral arter (ACA) D) Lentikülostriat arterler ve lakunar inme. [www.strokecenter.org\(50\)](http://www.strokecenter.org(50))'dan alınmıştır.



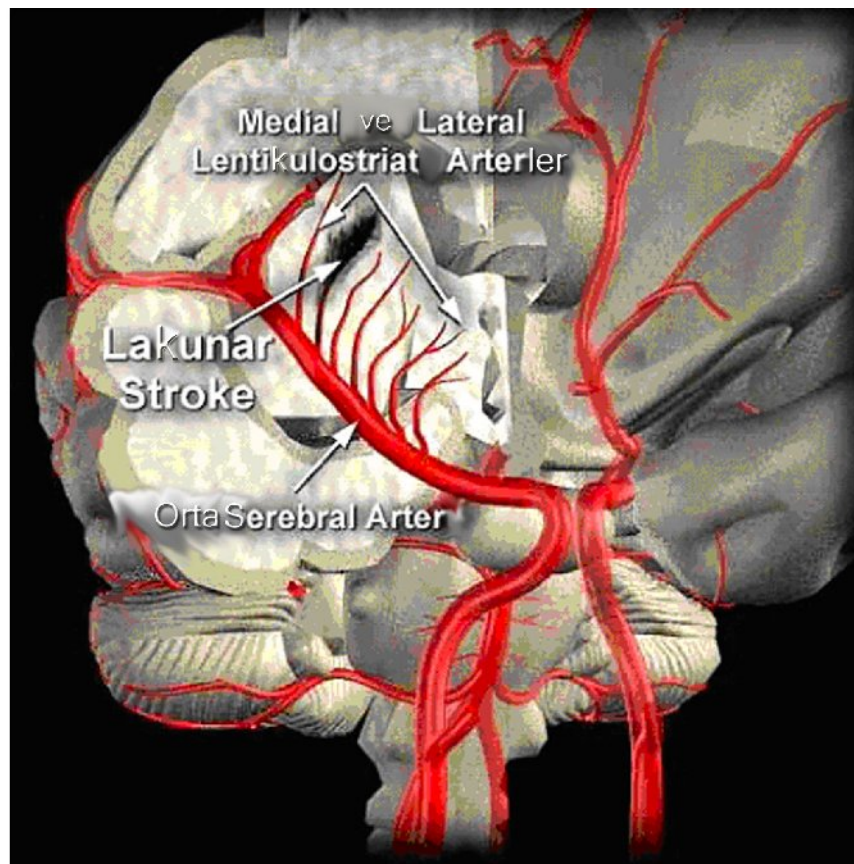
A



B



C



D

2.1.3 Akut İskemik İnme Tedavisi

Akut İskemik inme hastalarının tedavisinde zaman çok önemli bir etkidir. Her ne kadar akut inmeyle karışabilecek pek çok klinik durum olsa da iskemik inme semptomları olan hastaların hızla tedavi edilmeleri ve özellikle reperfüzyon tedavisine aday olup olmadıkları yönünden değerlendirilmeleri gerekir (51).

İntravenöz rt-PA (Recombinant Tissue Plasminogen Activator) tedavisinde amaç serebral arteri tıkanmış olan pıhtının eritilmesidir. Küçük penetran arter inmeleriyle daha geniş intrakranial arter tıkanıklıklarına bağlı inmelerde elde edilen faydalar birbirinden farklı değildir. İntravenöz rt-PA semptomların başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde verilmelidir. Bu da hastanın tam teşekküllü bir sağlık merkezine semptomların başlangıcından itibaren yaklaşık 2 saat içinde ulaşması gerektiğini göstermektedir çünkü kanama ve diğer durumların ekarte edilmesi için gerekli tomografi vb tetkiklerin tamamlanması yaklaşık 1 saat sürecektir. İlk 3 saatin içinde trombolitik ne kadar erken verilirse tedaviye alınan yanıt o kadar iyi olacaktır. Hastaların yaklaşık üçte birinde intravenöz trombolizden sonra erken arter reoklüzyonu görülmektedir.

NINDS rt-PA Stroke çalışmasında 624 iskemik inme hastasına semptomlarının başlangıcından itibaren plasebo veya 0,9 mg/kg IV rt-PA (maksimum 90 mg) uygulanmış, hastaların yaklaşık yarısı 90 dakika içinde tedavi edilmiştir. rt-PA uygulanan hastalarda 3 ay sonra tam veya tama yakın nörolojik iyileşme oranı %31’le %50 arasında değişirken bu oranın plasebo grubunda %20–38 arasında kaldığı gösterilmiştir (52). Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Amerikan İnme Birliği (ASA) 2007 inme klavuzunda seçilmiş akut inme hastaları için inme başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde intravenöz rt-PA 0,9 mg/kg(maksimum 90 mg) dozdan verilmesini sınıf I endikasyon (kanıt seviyesi A) olarak önermektedir (53).

Intra arteriyel trombolitik ajanlar içinse 2007 AHA/ASA klavuzlarında 6 saatten az sürede, MCA tıkanıklığına bağlı major inmesi olup intravenöz rt-PA’ya uygun olmayan hastalara (sınıf I, kanıt seviyesi B) önerilmekte olup son klavuzda, sınıf I endikasyona, tecrübeli inme merkezlerinde serebral anjiyografiye çok hızlı erişilebilirlik ve operatör becerisi gereği eklenmiştir. Yakın zamanda geçirilmiş

cerrahi gibi intravenöz trombolitik kontrendikasyonu olan hastalarda intraarteryel trombolitik uygulanması ise sınıf IIa endikasyondur (kanıt seviyesi C). Sınıf III endikasyonda ise intraarteryel tedavi uygulayabilme imkanının olmasının, intravenöz tedaviye uygun hastalarda, intrarteryel tedavi uygulanmasına sebep olmaması gerektiği belirtilmektedir (51,53).

İskemik inme hastalarında akut antikoagülan kullanım endikasyonları oldukça sınırlıdır. Nörorolojik sonucu iyileştirmek veya erken rekürren inmeyi engellemek amacıyla acil antikoagülasyon akut iskemik inmede önerilmemektedir. Orta-ciddi inmesi olan hastalarda da intrakraniyal kanama riski yüksek olduğu için ivedilikle antikoagülasyon başlanması önerilmeyen tedavi yaklaşımlarından biridir. Yine IV rt-PA tedavisi verilisinin ilk 24 saati içerisinde antikoagülan tedavi verilmesi kontrendikedir (53).

Antiagregan tedavi içinse aspirin kullanımının akut dönemde faydalı olabileceği belirtilmektedir. Dolayısıyla inme başlangıcından 24–48 saat sonra hastalara 325 mg başlangıç dozuyla aspirin verilmesinin sınıf I endikasyon olduğu belirtilmiştir. Clopidogrel için yeterli bilgi olmadığı belirtilmiş ve yükleme yapılmazsa 5 günden önce yeterli antiagregan etkinin oluşmayacağı, akut koroner sendromda uygulanan 300 mg clopidogrel yükleme dozu stratejisinin akut inmede kullanılıp kullanılamayacağıyla ilgili yeterli veri olmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle halen akut iskemik inme tedavisinde clopidogrel'in yeri yoktur.(Class III endikasyon, kanıt seviyesi C) Yine klavuzlara göre aspirin ve clopidogrel'in akut iskemik inmede birlikte kullanımıyla ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca belki de nörolog ve kardiyologlar için en çarpıcı bilgilerden birisi aspirinin ilk 24 saatte trombolitik tedaviyle birlikte verilmesinin kontrendike oluşudur. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri gibi akut koroner sendromlarda özellikle girişim öncesi ve sonrası uygulanabilen intravenöz antiagregan tedavilerin ise akut iskemik inme tedavisinde yeri yoktur (sınıf III endikasyon, kanıt seviyesi B) (53).

Akut iskemik inmede cerrahi tedavilere bakıldığında ise özellikle karotid endarterektomi ile ilgili olumlu sonuç veren sınırlı sayıda yayın mevcuttur ancak özellikle majör infarktı olan hastalarda tıkalı damarın aniden açılmasıyla o bölgeye kan akımının hızla düzelmesi nedeniyle beyin ödemi ve hemorajik transformasyon oluşabilmektedir. Karotid endarterektomi dışında ekstrakraniyal-intrakraniyal

arteryal bypass cerrahisi denenmiş ancak rutin uygulamaya girmeyi başaracak sonuçlar elde edilememiştir. Sonuç olarak akut iskemik inmede cerrahi tedavi, güvenilirliği ve etkinliğiyle ilgili yeterli çalışma olmadığı için, henüz önerilen bir tedavi yaklaşımı olmaktan uzaktır (53).

Kardiyologları yakından ilgilendiren girişimsel yaklaşımlara bakıldığında ise kardiyolojide kullanılmakta olan acil anjiyoplasti ve stent implantasyonu, trombüsün mekanik olarak parçalanması veya trombüsün çıkarılması gibi girişimler karşımıza çıkmaktadır. Nedeltchev ve arkadaşları akut karotid arter oklüzyonu ve arterden artere emboliyle MCA tıkanıklığı olan 25 hastaya intraarteryel trombolitikle birlikte internal karotid artere anjiyoplasti ve stent uygulamış, sonuçlar medikal olarak tedavi edilen hasta grubuyla karşılaştırıldığında 3 ayda endovasküler tedavi grubunun %56'sında, medikal tedavi grubunun ise %20'sinde olumlu sonuçlara ulaşmışlardır (51,53). Endovasküler tedavi grubunda 2 kişide intraserebral kanama oluşmuş, bu grupta mortalite oranı %20 iken medikal tedavi grubunda %16 olarak bulunmuştur (54).

Akut iskemik inmede acil stent implantasyonu ile başarılı rekanalizasyon oluşturulduğunu ortaya koyan benzer sonuçlara başka çalışmalarda da ulaşılmıştır (55,56). Anjiyoplasti ve stent dışında trombüsün dışarı çekilmesiyle ilgili çalışmalar mevcuttur. Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism (MERCI) çalışmasında (57) trombüsün dışarı çekilmesini sağlayan sistemin kullanılmasıyla %45 rekanalizasyon sağlanmıştır ve bu cihaz ABD'de rutin kullanım için onay almıştır. Akut iskemik inmede endovasküler girişimler umut verici görünmekle birlikte halen klavuzlara sınıf I endikasyon olarak girememiştir. MERCI çalışmasında kullanılan cihaz MERCI cihazı olarak isimlendirilmiş ve dikkatli seçilmiş hastalarda intra-arteryel trombüsün çıkarılmasında sınıf IIb (kanıt seviyesi B) olarak son klavuzlarda öneriler arasına girmiştir. Yine diğer endovasküler tedaviler de kanıt yetersizliği nedeniyle sınıf IIb olarak önerilmiş tüm bu cihazların daha fazla klinik çalışmada kullanılması gerektiği belirtilmiştir (53).

Sonuç olarak akut iskemik inmenin acil tedavisinde pek çok tedavi modalitesi üzerinde çalışmalar devam etmekte ve gerekli görünmektedir. Günümüz şartlarında bu tedavi seçenekleri içinde en değerli olan, yararları ve de riskleri en iyi ortaya konmuş tedavi seçeneği intravenöz trombolitik (özellikle de rt-PA) tedavisidir.

Bununla birlikte en az bu tedaviler kadar önemli olan bir diğer konu da hastanın hastaneye başvurduktan sonraki süreçte nasıl takip edileceğidir. Bu takip öğeleri yukarda bahsi geçen revaskülarizasyona yönelik tedavilerin uygulanamadığı tüm hastalarda da kullanılabilmesi nedeniyle oldukça önemlidir ve komplikasyonları önleyip iyileşmeyi hızlandırarak olumlu sonuca ulaşılabilmesine olanak sağlar. Özelleşmiş inme bakım ünitelerinin(inme ünitesi) kullanılması, standardize edilmiş inme bakım ve takip kurallarıyla hastaların özellikle ilk 24 saat yakından takibi, bazı hastaların yatar konumdan oturur veya ayakta konuma geçerken nörolojik problemler yaşayabileceğini akılda tutarak mümkün olduğunca erken mobilizasyon, hastanın oral alımı açılmadan önce yutma yeteneğinin değerlendirilmesi (yutma bozukluğu olması durumunda ölüm riski artmaktadır), hareketsiz hastalar için subkutan antikoagulan tedavisi başlanması (başlama için ideal zaman bilinmemektedir), eşlik eden hastalıkların tedavi edilmesi, inme hastalarında sık görülen pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu gelişmesi durumunda antibiyotik başlanması ve rekürren inmenin engellenmesi için gerekli tedbirlerin alınması sınıf I endikasyon olarak önerilmektedir (53). Bu hastaların takiplerinde gelişebilecek kardiyak komplikasyonlar ve aritmilere yönelik tedbirlerin zamanında alınması inmeye bağlı mortalitenin azaltılmasında oldukça önemli olup bu çalışmanın planlanmasının temel sebeplerinden biridir.

İnme sonrası ölümlerin yaklaşık %10'u pulmoner emboli kaynaklıdır. Genellikle pulmoner emboli paralize olmuş alt ekstremité veya pelviste oluşan trombüsten kaynaklanır. Semptomatik derin ven trombozu bu duruma sebep olabilmesinin yanı sıra rehabilitasyonu yavaşlatır ve iyileşmeyi geciktirir. Derin ven trombozu riski ciddi inmesi olan ileri yaşlı immobil hastalarda en yüksektir. Bu nedenle profilaktik subkutan antikoagulan tedavi sınıf I, aspirin ise sınıf IIa öneriler arasında yer almaktadır (53).

2.1.4 Gidiş ve Prognoz

İnmenin erken ve uzun dönem gidişatıyla ilgili kesin öngörüler ve formüller ortaya koymak oldukça zordur. Hafif bir paralizinin ciddi bir hemiplejiye dönüşme ihtimali olduğu gibi geçici klinik kötüleşmelerin tamamen düzelmesi de mümkündür.

Bamford ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serebral infarktlardan sonra 1 aylık mortalite %19, bir yılın sonunda ise %23 olarak bulunmuş, yaşayan hastalardan %65'inin hayatını başka birine bağımlı olmaksızın sürdürdüğü gösterilmiştir. Çalışmaların pek çoğunda uzun süre yaşayan hastalarda kalp hastalığına bağlı ölümler tekrar inmeye bağlı gelişen ölümlerden daha sık karşılaşılan bir ölüm sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yine yutma problemlerine bağlı olarak ortaya çıkan pnömoni de bu hasta grubunda yaşam süresini belirleyen major etkenlerden biridir. İnmenin ilerlemesi sıklıkla etkilenen arterde stenozun ilerlemesi ve mural trombüsün etkisiyle arterin tıkanması nedeniyledir. Bazı durumlarda trombüsün damar boyunca büyüyerek ilerlemesi yan dalları da tıkayabilmektedir. Baziller arterde trombüs arteri boyu boyunca kaplayabilir. Karotid sistemde ise trombüs distalden yukarı doğru büyüüp ilerleyerek boyundan supraklinoid kısma kadar uzayabilir ve hatta anterior serebral artere ulaşabilir ki bu da karşı taraftan gelecek kollateral akımın engellenmesiyle sonuçlanabilir. Erken prognozu etkileyen bir başka durum da özellikle orta serebral arter sulama sahasında meydana gelen geniş infarktlarda, infarktli dokunun şişmesiyle santral yapıların yer değiştirmesi ve transtentoryal herniasyon oluşmasına bağlı mortalitedir ki bu durum olayın başlangıcından itibaren günler içinde hastanın kaybedilmesiyle sonuçlanabilir. Ayrıca serebellumun alt kısmında oluşan daha küçük boyutlu infarktlar da foramen magnuma herniasyon ve sonuçta erken dönem mortaliteye neden olabilir. Baziller arter okluzyonunun neden olduğu ve komaya neden olabilen geniş beyin sapı infarktlarında erken mortalite hızı %40'a ulaşmaktadır. Herhangi bir inme tipinde başlangıçtan itibaren koma veya stupor mevcutsa hastanın yaşam beklentisini temel olarak etkileyen faktörler havayolunun açık tutulması, beyin ödeminin kontrol altına alınması, aspirasyon pnömonisinin önlenmesi ve sıvı elektrolit balansının sağlanmasıdır. Küçük boyutlu trombotik infarktlarda mortalite %3–6 arasında değişmektedir ve bu mortalitede en büyük paya kardiyak olaylar ve aspirasyon pnömonisi sahiptir (8,58).

Nörolojik defisitte düzelme yönünden olaya bakıldığında, hasta yaşarsa kesinlikle nöromüsküler fonksiyonlarda az veya çok düzelme oluşacaktır. Özellikle laküner infarktli hastalarda sonuçlar oldukça yüz güldürücü olmakla birlikte maksimum düzelmenin sağlanması aylar alabilmektedir. Diğer küçük infarktlarda düzelme bir iki günde başlayıp bir hafta içinde tam düzelmeye sonuçlanabilir. Ciddi

defisiti olan hastalarda aylarca süren rehabilitasyon sonrasında bile bazen çok az düzelme görülebilir. Bu iki uç arasında her türlü düzeyde iyileşmeyi içeren bir yelpazeyi görmek mümkündür. Santral motor iletimin manyetik stimülasyon ile ölçümü iyileşme hakkında bilgi verebilir ancak rutin klinik uygulamada çok sık kullanılmamaktadır. Eğer bir iki hafta içinde klinik düzelme başlamazsa motor ve dil fonksiyonları yönünden gidişatın iyi olmayacağı öngörülebilir (8,58). Konstruksiyonel apraksi, durdurulamayan öfke(sol ve nadiren sağ temporal leztonlarda), konfüzyon ve deliryum gibi problemlerin hepsi birkaç hafta içinde azalıp ortadan kalkabilir. Lateral meduller infarktlarda yutma güçlüğü 1–2 aydan daha uzun sürebilir ancak yutma fonksiyonu zamanla önemli ölçüde düzelecektir. Afazi, dizartri, serebellar ataksi ve yürüme bir yıl veya daha fazla bir sürede düzelme gösterebilir ancak motor veya konuşma bozukluğu 6 ay kadar bir sürede düzelmiyorsa, bu bozukluğun kalıcı olacağı söylenebilir. Karakteristik olarak paralize olmuş kaslar inmeden sonraki ilk gün veya haftalarda gevşek (flasid) bir durumdadır, tendon refleksleri değişmemiştir ya da hafif artmış veya azalmış olabilir. Zamanla spastisite gelişir ve tendon refleksleri daha canlı bir hale gelir. Kol fleksiyon ve addüksiyonda, bacak ise ekstansiyonda kalma eğilimindedir. Bu durumda fonksiyonların yeniden kazanılması yönünden beklenti zayıftır. Botulinum toksini kullanımı spastisitenin çözülmesinde faydalı olabilmektedir. Bu durumun tersine kolda spastisitenin erken gelişmesi ve yakalama refleksinin erken görülmesi sonuçların iyi olacağı yönünde işaretlerdir. Çok geniş temporopariyetal lezyonu olan bazı hastalarda hemipleji gevşek (flasid) kalabilir (58).

Lentiküler nükleus veya talamusu içine alan lezyonlarda internal kapsül tamamen etkilenmemişse hemitremor ve hamiataksi gözlenebilir. Defekasyon ve miktürisyonunda sfinkter kontrolü genellikle geri döner, sfinkterik fonksiyon bozukluğu nadiren sebat edebilir (58).

Kasların psödokontraktürünün önlenmesi ve eklemlerde periartrit oluşmaması için fizik tedaviye erken başlanmalıdır çünkü bunlar sık görülen komplikasyonlardır ve ağrı ve ek fonksiyon kaybına neden olurlar. Bu hastalarda genellikle EEG hiçbir zaman normale dönmez ve olaydan aylar sonra bile infarkt bölgesi üzerinde keskin aktivite izlenir (58).

Epileptik nöbetler embolik kortikal infarktlardan sonra %10'a ulaşan oranlarda görülebilmektedirken trombotik inmelerde bu denli sık karşımıza çıkmamaktadır. Pek çok hasta yorgunluk ve depresif semptomlardan şikâyet etmektedir ki bu özellikle sol frontal lob lezyonlarından sonra daha sık görülmektedir. Nadiren ciddi davranış problemleri de ortaya çıkabilmektedir. Psikotik, paranoid eğilimler, konfüzyon, apatetik durum gibi problemler az sayıda hastada görülebilmektedir. Geniş lezyonlarda konsantrasyon bozukluğu vb mental problemler oluşabilmekte ve bu mental değişikliklerin dil becerileriyle ilgisi olmadığı görülmektedir (58).

2.1.5. Kardiyovasküler Sistem ve İnme

Engelliliğin en sık sebebi olan ve en sık üçüncü ölüm nedeni olan inme patogeneğinde kardiyovasküler sistemin önemli bir rolü vardır. İnmenin kardiyembolik sebepleri arasında intrakardiyak trombüs ve kitleler, kapak hastalıkları, infektif endokardit ve paradoksik emboli sayılabilir. İnmenin diğer sık karşılaşılan sebepleri arasında büyük damarlardaki tıkalıcı hastalıklar(çıkan aorta, arkus aorta ve serebrovasküler dolaşımın majör dalları), küçük damar hastalıkları(diabet, hipertansiyon, arterit) yer almaktadır. Karotid ateroskleroza trombüs ve plak debris embolizasyonu ya da hipoperfüzyon nedeniyle semptom oluşturabilir. Daha nadir sebepler arasında polisitemia vera, trombositoz, lösemi, trombofili, antifosfolipid antikor sendromları, kriyoglobulinemi, paraproteinemi gibi hematolojik problemler ve çok daha nadir olarak da hava ve yağ embolisi, kortikal ven trombozu ve global hipoperfüzyon sayılabilir (59).

2.1.6 İnmenin Kalp Üzerine Etkileri

Kardiyak aritmiler veya repolarizasyon anormalliklerine inme sonrası oldukça sık karşılaşılmakta olup yapılan çalışmalarda hastaların %60-70'inde görülebildiği belirtilmektedir. Dolayısıyla kalp patolojileri inmeye sebep olabildiği gibi inme de kalp patolojilerine sebep olabilen bir problemdir (60,61).

Nörolojik ve kardiyovasküler problemlerin bu denli iç içe olması temel olarak bu iki sistem arasındaki damar ve sinir ağı vasıtasıyla olmaktadır. Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik sistem vasıtasıyla kalbin mekanik ve elektriksel aktivitesinin düzenlenmesinde etkilidir. Serebral korteks, hipotalamus, orta beyin, pons ve medulladaki nöronlar otonomik kontrole katılmaktadır. Kalp hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemi tarafından inerve edilmektedir. Kalbin tüm parasempatik uyarısı vagus siniri ile olmaktadır. Parasempatik nöronlar beyinde medulladaki nukleus ambiguustan başlayıp vagus siniri vasıtasıyla kalbe kadar ulaşır ve intrakardiyak gangliyonlarda kısa postsinaptik parasempatik nöronlarla sinaps oluştururlar. Bu nöronlar da myokard hücrelerini inerve ederler. Parasempatik postganglionik nöronlardan salgılanan asetilkolin M2 muskarinik reseptörleri aktive eder ve böylece kalp hızı yavaşlar, atriyal myositlerde kontraktilete azalır ve atriyoventriküler noda iletim yavaşlar. Parasempatik inervasyon özellikle sinüs düğümü ve atriyoventriküler ileti sisteminde daha yoğundur. Sağ vagus siniri özellikle sinoatriyal düğümü inerve eder ve uyarıldığı zaman sinüs bradikardisi oluşur. Sol vagus siniri ise atriyoventriküler düğümü inerve eder ve uyarıldığı zaman atriyoventriküler blok oluşur. Burada unutulmaması gereken nokta ventriküllerin fonksiyonunda parasempatik sistemin direk etkisinin olmamasıdır. Korku vb. duygusal stres durumunda strese bağlı ortaya çıkan güçlü sempatik aktivasyonu dengelemek için parasempatik sistemin ve dolayısıyla vagal tonusun aşırı artmasıyla kalp hızı ve kan basıncında ani düşüş ve sonuçta vazovagal senkop ortaya çıkabilir. Anoreksia nervosa veya bulimia nervosa hastalarında ya da omurilik hasarı olan hastalarda da vagal aktivite artışına bağlı aritmiler oluşabilmektedir (59).

Kalbin sempatik inervasyonu ise torasik spinal kordun intermediolateral kolonundan köken alır ve superior, orta ve alt servikal ganglionlarda sinaps yapar. Postganglionik nöronlar sinoatriyal ve atriyoventriküler nodları, özellikle de ventriküllerdeki myokard hücrelerini ve ileti sistemini inerve eder. Postganglionik sempatik sinirler norepinefrin salarak β -adrenerjik reseptörleri stimüle eder ve kalp hızı, atriyoventriküler noda iletim hızı ve kontraktileti artırır. Periferik damarlarda ise alfa adrenerjik reseptörler vasıtasıyla vazokonstriksiyona neden olurlar. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucunda kalbin metabolik ihtiyaçları artar ve myokardiyal iskemiye yol açabilir. Kalp ve periferik damarlara otonomik

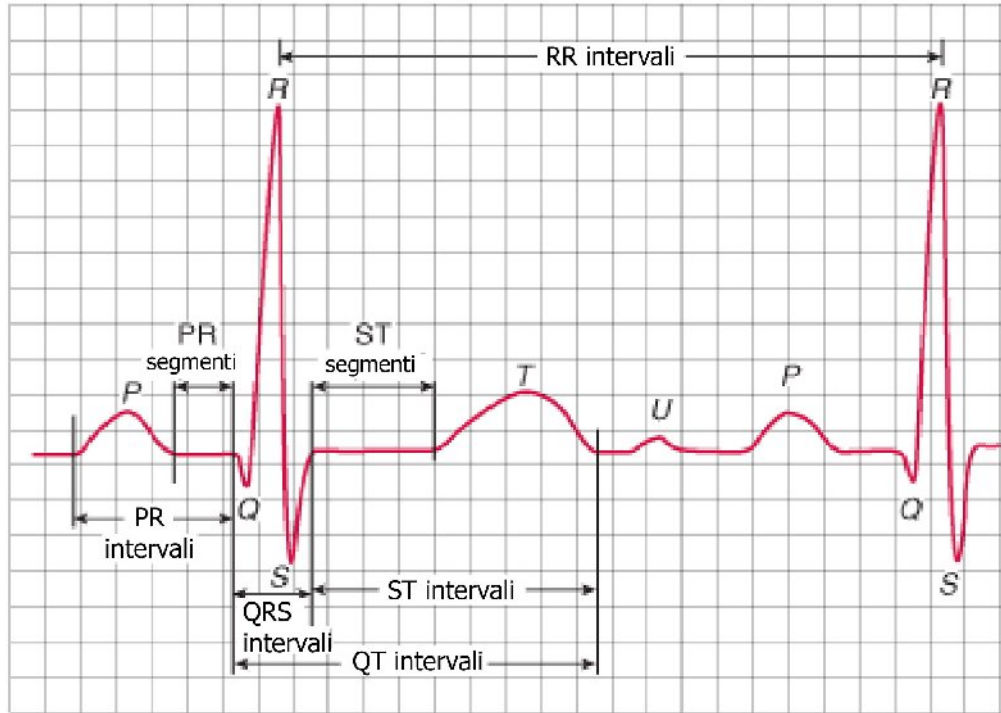
etki dalgalanma şeklindedir ve arteriyal baroreseptörler, kemoreseptörler ve bazı intrakardiyak reseptörlerin başlattığı reflekslerle düzenlenir. Santral sinir sisteminde meydana gelen patolojiler sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengeyi bozmak suretiyle kalbin otonomik inervasyonunu etkileyebilir. Bunun sonucunda da kardiyak fonksiyon ve hemodinamik bozulma ortaya çıkabilir. Dolayısıyla kardiyak inervasyon beyin hasarı ve ortaya çıkan kardiyak komplikasyonlar arasında köprü görevi görmektedir. Akut inme hastalarında %90'a varan oranlarda EKG anormallikleri görülebilir. Tipik EKG değişiklikleri uzun, sivri, pozitif T dalgaları ve uzamış QT intervalidir. Bu tür EKG değişiklikleri aynı zamanda subaraknoid kanama, geçici iskemik atak ve nonvasküler serebral lazyonlarda da görülebilir. EKG değişikliklerinin patofizyolojisi için pek çok değişik mekanizma ileri sürülmekle birlikte en çok dile getirileni sinir uçlarından salınan uzun süreli kotekolaminlere bağlı olarak ortaya çıkan hücresel hasar ve yine kanda artan kotekolaminlerin meydana getirdiği etkilerdir. İnme hastalarının %38'inde EKG'de repolarizasyon anormallikleri görülür. QT uzaması kardiyak siklusun hassas dönemini artırarak aritmilere ve ani ölüme zemin hazırlar. İnme hastalarında hipokalemi olmaksızın ortaya çıkan QT uzaması aritmilere bağlı ani ölüm gelişimi için bir prediktör gibi görülmektedir. QT uzaması sağ orta serebral arter (MCA) infarktlarında daha sık görülmektedir. Nonspesifik ST segment değişiklikleri akut iskemik inme hastalarında %20'nin üzerinde oranlarda görülebilmektedir. Özellikle sol orta serebral arter infarktlarında daha sık karşılaşılan ST segment depresyonu da inme hastalarında karşımıza çıkan değişikliklerden biridir. Dinamik ST segment değişiklikleri gerçek myokard iskemisinin göstergesi olabilir. İnmeye bağlı ST segment değişiklikleri genellikle geçicidir ve beyin ölümünün gelişmesiyle birlikte ortadan kalkar. Akut inmede hastaların yaklaşık %10'unda yeni Q dalgaları olduğu görülmektedir. Bu Q dalgaları tamamen ortadan kalkabildiği gibi myokard infarktüsündeki gibi bir gidişat izlemesi de mümkün olabilmektedir ancak EKG'de görülen bu Q dalgaları myokard hasarına bağlı oluşmamaktadır. Akut iskemik inmede sıkça karşılaşılabilen bir diğer EKG değişikliği de U dalgalarının bulunmasıdır. Herhangi bir elektrolit imbalansına bağlı olmayan bu durum yalnız başına ya da T dalga değişiklikleri veya uzamış QT intervaliyle birlikte görülebilmektedir. Tüm bu değişikliklere ek olarak kardiyak aritmiler de akut iskemik inmenin klinik seyrinde karşılaşılabilen ve mortaliteyi

artıran bir durumdur. Atriyal ve ventriküler ekstrasistoller, supraventriküler ve ventriküler taşikardiler gibi geniş bir spektrumdaki farklı aritmileri akut iskemik inme sürecinde görmek mümkündür ve kardiyak bir patoloji olmaksızın nörojenik etiyolojiye bağlı olabilir. İnme hastalarında görülen bu aritmilerden ventriküler taşikardi inme hastalarında mortaliteyi artıran bir problemdir ve altta hiçbir kardiyak patoloji yokken görülebilir. Bununla birlikte inmenin tipi ve lokalizasyonu da ortaya çıkan aritminin türüyle ilişkilidir. Bu aritmilerin ortaya çıkma mekanizmasıyla ilgili olarak otonomik sinir sisteminin kalp üzerindeki etkileri ön planda düşünülmektedir. Sağ insüler infarktlarda bradikardi ve vazodepressör etkiler daha belirginken sol insüler infarktlarda taşikardi ve hipertansiyon daha belirgindir. Akut serebrovasküler olay sonrası otonomik fonksiyonların normale dönmesi 6 ayı bulabilir ve bu süre zarfında ani ölüm riski normalden yüksektir. Troponin T, kreatin kinaz, myoglobin gibi kardiyak belirteçlerde yükselme olması akut iskemik inme sürecinde görülebilecek bir diğer durumdur. Bu yükselme genellikle çok büyük oranlarda olmaz. Troponin yükselmesi sadece altta yatan bir koroner arter hastalığı olması durumunda görülebilir ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonuyla birlikte kötü prognoza işaret eder. Sempatik sistemin artmış ve uzun süreli aktivasyonu myokardın oksijen ihtiyacında artışa ve myokardiyal stunninge ve bunlarla birlikte artan kardiyak biyomarkerların ortaya çıkmasına neden olur. Tipik myokard infarktüsü akut iskemik inme hastalarının %6'sında görülebilmektedir ve bu durumun ortaya çıkması, myokard infarktüsünde kullanılan tedavilerin intraserebral kanama riskini artırması nedeniyle olayı oldukça karmaşık bir hale sokmaktadır. Tüm bu problemlere ek olarak akut iskemik inme hastalarında hemodinamik instabiliteye neden olabilecek düzeylere ulaşabilen, nörojenik kardiyak hasara bağlı ventrikül disfonksiyonu ortaya çıkabilmektedir ve bu da yukarıda anlatılan pek çok patoloji gibi altta yatan koroner arter hastalığı veya diğer kalp patolojileri olmaksızın ortaya çıkabilmektedir. Bu kardiyak patolojilerin pek çoğunda ileri sürülen patojenik mekanizma aşırı ve uzun süreli sempatik deşarj olup kotekolamin blokajının nörojenik kardiyak hasara karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir (59).

2.2. QT Dispersiyonu

QT intervali Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Erişkinlerde normalde 350 ile 440 milisaniye arasında değişir ve ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen toplam süreyi yansıtır. QT intervali kalp hızıyla değişkenlik gösterir ve kalp hızına göre Bazzer formülü ile düzeltilerek hesaplanır. Düzeltilmiş QT intervali(QTc), QT intervalinin RR mesafesinin (saniye cinsinden) kareköküne bölünmesiyle elde edilir ve düzeltilmiş QT intervalinin üst sınırı 460 milisaniyedir (5). QT intervali elektrolit bozuklukları, ilaçlar, hipotermi, santral sinir sistemi hastalıkları, miyokardiyal iskemi, aritmiler ve kalp hızına bağlı olarak değişebilir. Diyabetik hastalarda da otonom nöropatiye bağlı olarak QT intervali uzamaktadır (62). QT intervalindeki uzama, miyokard infarktüsünden sonra gelişen aritmilerin ve kötü prognoz tahmininde de rol oynar (63). Kalp yetersizliğinde ani ölümlerle, artmış QT dağılımı arasında yakın ilişki saptanmıştır (64).

Şekil 2.4: EKG'deki temel segment ve intervaller. www.merck.com(65)'den alınmıştır.



1 kare = 0,04 san./0,1mV

Ventriküler repolarizasyon anormalliklerinin standart 12 derivasyonlu EKG’de karakterize edilip matematiksel yaklaşımlar ortaya koyma çalışmaları 1960’lı yıllara uzanmaktadır ancak 1990 yılına kadar EKG’den ventriküler repolarizasyonla ilgili yapılan çıkarımlar QT intervalinin ölçümü ve T dalgasının polaritesi ve şeklinin tanımlanmasıyla sınırlı kalmıştır. 1990 yılında Day ve arkadaşlarının yayınladığı bir rapor ile QT dispersiyonu gündeme gelmiş ve QT dispersiyonunun ventriküler toparlanma zamanlarının bir göstergesi olabileceği ve QT dispersiyonunun myokardiyal repolarizasyon heterojenitesinin direk ölçütü olduğu ileri sürülmüştür (66). Bu iddia kardiyoloji dünyası tarafından yaygın kabul görmüştür. Daha sonraki dönemde QT dispersiyonunun kardiyak ve non kardiyak çeşitli patolojik durumlardaki yeriyle ilgili pek çok yayın yapılmıştır. Günümüze kadar geçen 20 yıla yakın süredir QT dispersiyonu rutin klinik uygulamaya girme konusunda henüz yeterli düzeyde yol kat edememiş görünmekle birlikte halen kardiyolojinin ilgi çekmeye devam eden konularından biridir.

Ventriküler toparlanma zamanlarıyla aritmiler arasındaki ilişki pek çok kez ortaya konmuştur ve standart 12 derivasyonlu EKG’nin bölgesel bilgi içerdiğine inanılmaktadır (67–69).

EKG’deki en uzun QT intervali ile en kısa QT intervali arasındaki farka QT dispersiyonu(QTd), düzeltilmiş QT mesafelerinin kullanılmasıyla elde edilen değere de da düzeltilmiş QT dispersiyonu(QTcd) denir. Maksimum QT mesafesinden minimum QT mesafesinin çıkarılması ile elde edilen QT dispersiyonu, başlangıçta ventriküler toparlanma zamanının dispersiyonunu gösteren bir indeks olarak düşünülmüştür. 1985’te QT intervali ile ilgili bir çalışmada bir digitizer programı kullanılarak, QT mesafeleri arasında, küçük fakat devamlı farklar olduğu gösterilmiştir (70.) Daha sonra yapılan çalışmalarda, farklı derivasyonlardaki QT mesafesi değişikliklerinin ventrikül toparlanma bozukluklarının altındaki sebepleri belirlemede faydalı olabileceği gösterilmiştir (71). Asıl olarak QT dispersiyonu, genel repolarizasyon anormalliğinin indirekt bir ölçüsüdür (7). Miyokard repolarizasyonunda bölgesel heterojeniteyi gösterdiği kabul edilen QT dispersiyonu artışının, reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere ve ani kalp ölümleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Myokard repolarizasyon heterojenitesinin nedeni; iletim yollarındaki bölgesel yavaşlama veya değişiklik sonucu aksiyon

potansiyel süresindeki değişimdir. QT dispersiyonunun uzaması ventriküler repolarizasyon heterojenitesinde artış ve buna bağlı olarak ventriküler instabilite artışı ile ilişkilidir (66).

İleti yollarındaki bu homojenite kaybı, monofazik aksiyon potansiyel ölçümleriyle gösterilebilir ancak bunun için elektrofizyolojik çalışma gerektiği ve bu da invaziv bir işlem olduğu için rutin olarak kullanılmamaktadır. İletimdeki ve elektriksel aktivitedeki bu heterojenite reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere dolayısıyla da ani kalp ölümlerine sebep olabilmektedir (7, 72).

QT dispersiyonunun ölçümünde manuel ve otomatik ölçüm teknikleri kullanılmaktadır. Her iki teknikte de belirli bir hata payı vardır ve hatanın nedeni temel olarak düşük T dalga amplitüdü ve T dalgasının U veya P dalgalarıyla girişimidir. Bunlarla birlikte T dalgasının şekli de QT interval ölçümünü etkileyebilir. Ancak otomatik ölçümün hata payını azaltma yönünden manuel ölçüme üstün olduğu gösterilememiştir (7).

2.2.1. QT Dispersiyonunun Önemi ve Normal Değerleri

QT dispersiyonuyla ilgili pek çok yayın olmakla birlikte bulunan değerlerin çok değişik sınırlarda olması nedeniyle referans değerler ortaya konması bugüne kadar mümkün olmamıştır. Bazı yayınlarda QT dispersiyonu için normal limitlerin üst sınırının 65 ms olduğu belirtilmekteyken Goldner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada QT dispersiyonunun 40ms'nin üzerinde olmasının elektrofizyoloji sırasında sustained ventriküler taşikardi oluşumunu öngörmeye %88 sensitiv, %57 spesifik olduğunu göstermişlerdir (73–75). Ancak halen QT dispersiyonunun normal sınırlarıyla ilgili net veriler bulunmamaktadır ve pozitif sonuçlar elde edilen pek çok çalışmada QT dispersiyon değerleri hem manuel hem de otomatik metodlar için ölçüm hatası sınırları içindedir.

QT dispersiyonunun genel popülasyonda, kardiyak ve tüm nedenlere bağlı ölümdeki prediktif değeri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin Rotterdam çalışmasında 55 yaş üstündeki 5812 kişi yaklaşık 4 yıl boyunca takip edilmiş, gerekli istatistiksel ayarlamalar yapıldıktan sonra QT dispersiyonu 39 ms altında olanlara göre QT dispersiyonu 60 ms üzerinde olanlarda total mortalite, kardiyak mortalite ve

ani ölüm riski daha yüksek bulunmuştur (76). Benzer bir sonuç da Strong Heart Study çalışmasında 1839 hastayla ortaya konmuş, QT dispersiyonu 58 ms üzerinde olanlarda kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmiştir (77).

WOSCOPS çalışmasında ise orta yaşlı, daha önce miyokard infarktüsü geçirmemiş 6595 erkekte yapılan multivariat analizde QT dispersiyonunda 10ms'lik uzamanın koroner ölüm veya ölümcül olmayan miyokard infarktüsü riskini %13 artırdığı ve QT dispersiyonunun 44 ms'nin üzerinde olmasının riski 36 kat artırdığı gösterilmiştir. Ancak 44 ms üst sınır olarak alındığında sensitivite %9, spesifisite %94 olarak bulunmuştur. QT dispersiyonunda kadın ve erkekler arasında anlamlı fark tespit edilememiştir (78).

Ayrıca yaşın da QT dispersiyonu üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Savelieva ve arkadaşları 1000 hastayla yaptıkları bir çalışmada 17–29 yaş arası kişilerde QTdispersiyonunu 29 ms, 50–80 yaş arası kişilerde ise 22 ms olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı olsa da yaşlı popülasyonda beklenen artışın gözlenmediği kaydedilmiştir (78). Macfarlane ve arkadaşları ise yenidoğan ve infantları da dâhil ettikleri çalışmalarında 1501 sağlıklı erişkin ve 1784 sağlıklı yenidoğan, infant ve çocuk EKGlerini incelemiş, QT dispersiyonunun cinsiyet ve yaştan bağımsız olduğu ve üst sınırının 50 ms olduğu sonucuna varmışlardır (79).

2.2.2. Farklı Patolojilerde QT Dispersiyonu

QT dispersiyonunun genel repolarizasyon anormalliğini gösterdiği fikrinden yola çıkılarak birçok çalışmada değişik kalp hastalıklarında QT dispersiyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. QT dispersiyonunun akut miyokard infarktüsü geçirenlerde normal kişilere göre artmış olduğu gösterilmiştir (80). Yine bazı çalışmalarda miyokard infarktüsü kronik fazında ve kronik koroner arter hastalığında QT dispersiyonunun, miyokard infarktüsü akut fazındaki kadar olmasa da normal kişilere göre arttığı gösterilmiştir (81). Akut anterior miyokard infarktüsünde akut inferior miyokard infarktüsüne göre QT dispersiyonunun daha fazla arttığı da gösterilmiştir (82,83). QT dispersiyonu sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği olanlarda da normal kişilere göre bazı çalışmalarda (84,85) artmış

bulunurken, bazı çalışmalarda bu sonuca varılamamıştır (86). QT dispersiyonunun hipertrofik kardiyomiyopati ve diğer nedenlerle olan sol ventrikül hipertrofisinde de arttığı tespit edilmiştir (87–92). QT dispersiyonunun uzun QT sendromlu hastalarda da arttığı bulunmuştur (93). Artan QT dispersiyonunun altta yatan hastalığın tedavisi ile normale döndürülebileceği düşünülerek bazı çalışmalar yapılmıştır. Örneğin hipertansiyon tedavi edilerek sol ventrikül hipertrofisinde gerileme sağlanmış ve QT dispersiyonunun azaldığı görülmüştür (91). Benzer şekilde miyokard infarktüsünde trombolitik tedavi, primer perkütan koroner girişimveya koroner arter by-pass cerrahisi ile de benzer sonuçlara ulaşılmıştır (94–97). Kalp yetmezliğinde beta bloker, ACE inhibitör ve ARB tedavisi ile uzun QT sendromunda beta bloker ve sol kardiyak sempatik denervasyon tedavisi ile QT dispersiyonunun normalize olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (85,93,98).

QT dispersiyonunun kardiyak patolojilere ek olarak, periferik vasküler hastalıklarda ve son dönem böbrek hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (99). Ayrıca diyabetik hastalarda da QT dispersiyonu artmaktadır ve bu durumun kardiyak mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (100).

2.2.3. İlaçlar ve QT Dispersiyonu

Çeşitli kardiyak ve non-kardiyak patolojilerin QT dispersiyonu üzerine olan bu etkilerinin yanı sıra kalp hastalıklarında ve diğer nedenlerle kullanılan bazı ilaçlar da QT dispersiyonunu etkileyebilmektedir. Özellikle sınıf IA ve sınıf III ilaçlar, bunların içerisinde de en sık kullanılanlardan olan amiodaron ve sotalol gibi ilaçların antiaritmik ve potansiyel proaritmik etkilerinin ventriküler repolarizasyon modifikasyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir. Bir takım kardiyak veya kardiyak olmayan ilaçların ventriküler repolarizasyonu uzatarak torsadess de pointes gibi ölümcül olabilen aritmileri tetikleyebilecekleri bilinmektedir (101,102). Çalışmalarda kinidinin QT dispersiyonunu artırdığı fakat torsadess de pointes gelişimi açısından koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (103,104). İskemik kalp hastalığı olanlarda sotalolün QT dispersiyonu üzerine değişken etkileri görülmüştür (105,106). Amiodaronun genelde QT dispersiyonunu azalttığı ya da değiştirmedeği

görülmüştür (106–108). Diğer ilaçların etkisinde torsades de pointes gelişen hastalara, QT dispersiyonunda oluşturduğu azalma nedeniyle amiodaron önerilebilmektedir (109). Propafenon ve dizopramidin de QT dispersiyonunu artırdığı saptanmıştır (110,111). Dofetilid ise QT dispersiyonunu artırmıyor gibi görünmektedir (112). Beta blokerler uzun QT sendromunda, kalp yetmezliğinde ve sendrom X'te QT dispersiyonunu azaltabilirler (85,93,113). Hipertrofik kardiyomiyopatide ise beta blokerlerin benzer etkisine rastlanmamıştır (87). İlaçların QT dispersiyonu üzerindeki gösterilmiş etkilerine rağmen şimdilik veriler ilaca bağlı torsades de pointes için QT dispersiyonunun prediktif olmadığını göstermektedir (114). QT dispersiyonunu ilaca bağlı ventriküler repolarizasyon anormalliklerini değerlendirmek amacıyla klinik bir parametre olarak kullanmak için yeterli veri yoktur (101).

2.2.4. Diyabet ve QT Dispersiyonu

Diyabetik hastalarda da QT dispersiyonunun tip 1 ve tip 2 diyabette de anlamlı olarak arttığı ve bunun da artmış ani ölüm riskiyle birlikte olduğu gösterilmiştir. NAAS ve arkadaşları 182 insüline bağımlı olmayan diyabetik hastada yaptıkları kohort çalışmada hastaların ortalama 10,3 yıllık takibi sonucunda diyabetik hastalarda anlamlı olarak uzamasının ötesinde QT dispersiyonunun başlangıçta, 3. yıl ve 6. yılda kardiyak ölümü öngörmede önemli ve bağımsız bir prediktör olduğunu ortaya koymuşlardır. Yazarlar bu çalışmalarının sonucunda iskemi, sol ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyak fibrosis ve otonomik nöropati gibi sebeplerle oluşan elektriksel inhomojeniteyi yansıtan QT dispersiyonunun ileri kardiyak tetkik planlanması gereken hastaların tespit edilmesinde kullanılabilecek bir tarama testi olarak görülebileceğini belirtmişlerdir (100,115).

Psallas ve arkadaşları 184 tip I ve tip II diyabetli hasta, 100 kişilik kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada 63 tip I diyabetli hastayı yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 121 tip 2 diyabetli hastayla karşılaştırmışlar, diyabet süresiyle QT dispersiyonunun anlamlı olarak ilişkili olduğu, tip 1 ve 2 diyabet arasında QT dispersiyonu yönünden fark olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca tip 2 diyabeti ve mikroalbuminüri olan hastalarda QT dispersiyonunun kardiyovasküler risk

değerlendirmesinde kullanılabileceğini ve diyabetli hastalarda kardiyak otonomik nöropatiden bağımsız olarak QT dispersiyonunun arttığını ileri sürmüşlerdir (116).

Sonuç olarak bazı araştırmacılar QT dispersiyonunu yoğun olarak sorgulasalar ve eleştirseler de John Somberg ve Janos Molnar (117) konuyla ilgili derlemelerinde, temel konseptin çöktüğü, QT ölçümlerinin sadece bir parazitten ibaret olduğu iddialarının doğru olmadığını, EKG'nin repolarizasyon heterojenitesini ortaya koyduğunu, QT dispersiyonuyla ilgili yapılan pek çok çalışmadan elde edilen sonuçların hücresel elektrofizyoloji ve patofizyolojik mekanizmalarla uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Somberg ve Molnar artmış QT dispersiyonunun pek çok değişik patolojide QT dispersiyonunun artmış aritmi riskini beraberinde getirdiğini vurgulamışlar, QT dispersiyonunun hastalığın takibi süresince gösterdiği değişimin incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (117).

2.3 Diabetes Mellitus

2.3.1 Diyabetin Tanımı ve Sıklığı

Diabetes eski Yunanca'da 'sifon' anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine Yunanca'da bal anlamına gelen mel kelimesinden geliştirilmiştir. Diabetes mellitus (DM) insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır (118).

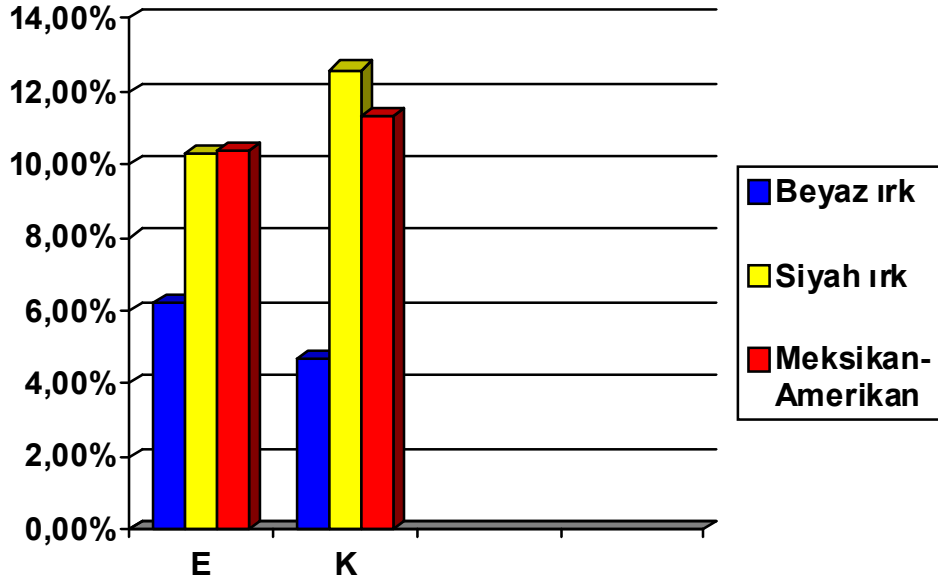
ADA (Amerikan Diyabet Birliği)'ya göre en az iki ölçümde açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ölçülmesi, günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması ve diyabetik belirtilerin oluşu veya 75 gram OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya daha yüksek olması diyabet tanısını koydurur (119).

Diabetes mellitus yaklaşık iki bin yıldan beri bilinen bir hastalık olup insülin ve antibiyotiklerin bulunmasından önce koma ve enfeksiyonlar ile oldukça ölümcül seyretmekteydi. Diyabetli hastalarda doku ve organlarda meydana gelen biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin ötesinde temel problem uzun

sürede oluşan küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı ortaya çıkan organ disfonksiyonlarıdır. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı, diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diğer komplikasyonların engellenmesi, erken evrede glukoz düzeylerinin normal sınırlarda tutulmasıyla mümkün olabilmektedir (120).

Diyabet epidemik oranlara ulaşmış bir hastalık olup sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Halen sebepleri eksiksiz olarak ortaya konamamış bu hastalık gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Günümüzde genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi özellikle tip 2 diabetes mellitus prevalansında artmaya neden olmuştur. Diabetes mellitusun sinsi seyirli olması ve bazen komplikasyonlar ortaya çıkıncaya kadar fark edilmemesi nedeniyle prevalansının net olarak ortaya konması oldukça zordur. Ayrıca önemli bölgesel ve ırksal farklılıklar bulunmaktadır. En yüksek oran Amerika'daki Pima kızıl derililerinde bulunmuş, bu popülasyonun % 55'inin diyabetik olduğu saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde 20 yaş üzerindeki Amerikalılarda siyah ırkta ve Meksikan-Amerikalı'larda beyaz ırkla karşılaştırıldığında diyabet prevalansının belirgin olarak daha yüksek olduğu üstelik bu iki grupta mortalite hızlarının da beyazlara göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (Şekil 2.5). Tüm dünyada bütün yaş grupları dâhil edildiğinde 2000 yılındaki %2,8 değerinin 2030 yılında % 4,4'e ulaşacağı ve buna ek olarak 2010 yılında dünya üzerinde 220 milyondan fazla diyabetli hasta olacağı bu rakamın 2030 yılında 366 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Halen yaklaşık 171 milyon diyabetli olup bunun büyük çoğunluğu tip 2 diyabettir.

Şekil 2.5: Irk, etnik köken ve cinsiyet yönünden 20 yaş üzeri diyabet teşhisi almış yetişkinlerin prevalansı. E: Erkek, K: Kadın. Y ekseninde popülasyondaki yüzde değeri görülmektedir. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook(121)’den alınmıştır.



Artmakta olan diyabet prevalansında en önemli etkenlerden birinin de artan sağlıksız beslenme nedeniyle ortaya çıkan obezite olduğu bilinmektedir. Tüm dünyada 20–79 yaş arasında bozulmuş glukoz toleransı prevalansı %8,2, diyabet prevalansı ise %5,1 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki duruma bakıldığında ise diyabet sıklığını belirlemeye yönelik olarak 1997–98 yıllarında Türkiye genelinde gerçekleştirilen ve randomize olarak seçilmiş 20 yaş üstünü kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)’in sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise %6,7 bulunmuştur. TURDEP sonuçları ülkemizde diyabet prevalansının artmakta olduğunu göstermektedir (122–124).

2.3.2. Diyabetin Metabolik ve Kardiyak Etkileri

Framingham Kalp Çalışmasında diyabet mevcudiyetinin kardiyovasküler hastalık riskini erkeklerde iki, kadınlarda üç kat artırdığı gösterilmiş, diyabetin

bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu belirtilmiştir (125). Tip II diyabet, diyabet tanısı alan tüm hastaların %90-95'ini oluşturmaktadır. Diyabet tanısı almış hastaların yanı sıra 40–71 yaş arası yetişkinlerin %40'ının prediyabetik olduğu tespit edilmiştir. Bu durum sessiz olması nedeniyle hasta tarafından fark edilmeyebilir ancak tip II diyabet gelişimi riskini artırdığı gibi koroner arter hastalığı riskini de artırmaktadır. Son zamanlarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip II diyabetin daha genç yaşlarda ortaya çıkması, koroner arter hastalığı ve diyabete bağlı ortaya çıkan diğer kardiyak problemlerin daha genç yaşta ortaya çıkmasını beraberinde getirerek bu durumu önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir (6,121).

Kalp hastalığı diyabete bağlı mortalitenin en önemli sebebidir. Diyabetik hastaların yaklaşık üçte ikisi kalp ve damar hastalıkları nedeniyle kaybedilmektedir. Diyabetik hastalarda kalp hastalığından ölüm oranları diyabetik olmayanlara göre 2–4 kat daha fazladır. Kalp hastalığı riskini artırmasının yanı sıra diyabet mevcudiyeti inme riskini 1,6 ila 6 kat artırmaktadır. Bu artışta diyabetiklerin yaklaşık %75inde görülen artmış hipertansiyon prevalansının da etkisi olduğu düşünülmektedir. Hafner ve arkadaşlarının diyabeti olmayan myokard infarktüsü geçirmiş kişilerle diyabetik olup daha önce myokard infarktüsü geçirmemiş olan hastaları kıyasladığı çalışmalarının sonucunda bu iki grubun yaşam beklentisi oranlarının arasında fark olmadığını ortaya koymalarından sonra tip II diyabet koroner arter hastalığının eşdeğeri olarak kabul edilmeye başlanmıştır (126). Dolayısıyla Amerikan kalp cemiyeti tip II diyabeti sadece koroner arter hastalığı risk faktörü olmanın ötesine taşımış, rutin klinik uygulamalarda koroner arter hastalığının eşdeğeri olarak kabul edilmesini önermiştir. Bu nedenle tip II diyabetik hastalardan iki veya daha fazla risk faktörü olanların koroner arter hastalığı yönünden taranması önerilmektedir (121).

Diyabetik hastalarda gidişatı etkileyen parametrelerden birisi de cinsiyettir. Diyabetik kadınlarda diyabetik olmayan, aynı yaşlardaki kadınlara kıyasla iki kat fazla majör kardiyovasküler hastalık riski mevcuttur. Ayrıca erkeklere kıyasla rölatif inme riskinin kadınlarda ciddi olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahide gelişen tedavi modalitelerine rağmen kardiyovasküler mortalite hızı diyabetik hastalarda ve özellikle ileri yaştaki kadınlarda giderek artmaktadır dolayısıyla özellikle kardiyologların tip II diyabetin koroner arter hastalığı üzerine etkilerini göz önünde bulundurma konusunda çok dikkatli olmaları

gerekmektedir (121). Tip II diyabetli hastaların büyük çoğunluğu obezdir. Obezite ve tip II diyabet arasında karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Abdominal veya visseral obezite insülin direncini provake eder. Bu durum metabolik sendromlu kişilerde temel problemdir. Tablo 2.1’de metabolik sendrom tanı kriterleri görülmektedir. Metabolik sendrom tanısı konurken obezitenin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi değil sadece bel çevresi ölçümü önerilmektedir çünkü abdominal obezite metabolik risk faktörleriyle vücut kitle indeksinden çok daha yakından ilişkilidir. Hafif artmış bel çevresi olan hastalarda çoklu metabolik risk faktörleri olabilir. Bu hastalarda insülin rezistransına güçlü bir genetik eğilim görülmektedir. Bu tür hastalar yaşam tarzı değişikliklerinden oldukça büyük fayda görürler (6).

Tablo 2.1: Metabolik Sendrom

Kriter:	Açıklama:
1) Artmış bel çevresi(Abdominal Obezite)	Bel çevresinin erkeklerde 102, kadınlarda 88 cm.den daha geniş olması
2) Trigliserit yüksekliği	150 mg/dL veya daha fazla olması (erkeklerde ve kadınlarda aynı limit)
3) HDL kolesterol düşüklüğü	Erkeklerde 40 mg/dL’nin altında olması Kadınlarda 50 mg/dL’nin altında olması
4) Artmış kan basıncı	Sistolik 130 mmHg ve üzerinde olması Diyastolik 85 mmHg ve üzerinde olması
5) Artmış açlık kan glukozu	100 mg/dL ve üzerinde olması
Metabolik sendrom tanısı için yukarıdaki kriterlerden an az 3 tanesinin mevcudiyeti gereklidir.	

Diyabet ayrıca ateroskleroz gelişimi ve plak instabilitesinin belirleyicilerinden CRP (C-reactive protein) artışıyla karakterize ciddi bir inflamasyona neden olur. Yüksek von Willebrand faktör, faktör VII, VIII ve plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 konsantrasyonları ile tromboza eğilim de artmıştır. Bu durum koagülasyon kaskadı ve platelet aktivasyonunu potansiyalize

eder. Hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite gibi diyabetle birlikte sık görülen kardiyovasküler risklerin yanı sıra diyabete özgü bazı risk faktörleri bu hasta grubunda morbidite ve mortaliteyi daha da artırmaktadır (127).

Aterosklerotik süreçte plakların içeriğinin plağın yırtılmasında ve trombüs oluşumunda, dolayısıyla da akut koroner olayların ortaya çıkmasında rolü olduğu bilinmektedir ve özellikle lipidden zengin ve makrofaj infiltrasyonunun yoğun olduğu plakların sklerotik plaklara göre yırtılma riskinin daha yüksek olduğu, diyabetik hastaların koroner damarlarında görülen aterom plaklarının lipidden daha zengin yapıda olması, bu bölgelerde makrofaj yoğunluğunun diyabetik olmayanlardan elde edilen plaklara göre daha fazla olduğu bu nedenle de diyabeti olmayan hastalara göre daha kolay yırtılıp daha yüksek trombüs oluşum insidansına neden olduğu ortaya konmuştur (127–129).

Diyabet ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı prevalansını artırmasının yanı sıra akut koroner sendromla ilişkili morbidite ve mortaliteyi de artırmaktadır (130). OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) verilerinin analiz sonuçları incelendiğinde stabil olmayan anjina ve ST elevasyonsuz myokard infarktüsü nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların 2 yıllık takiplerinde diyabetin tüm sebeplere bağlı ölüm, yeni myokard infarktüsü, inme ve kalp yetmezliği insidansını ciddi olarak artırdığı görülmektedir (131). Üstelik bu hasta grubunda yapılan koroner revaskülarizasyon girişimleri de yüksek restenoz oranlarıyla birlikte olup yukarıda bahsi geçen diyabetik hastalara ait aterosklerotik plaklarda bölgesel makrofaj yoğunluğu yüzdesinin fazla oluşunun diyabetik hastalarda yapılan koroner girişimlerin yüksek restenoz oranının sebebi olabileceği bildirilmektedir (132,133).

Ayrıca diyabetik hastalarda myokard infarktüsü sonrası prognoz diyabetik olmayanlara göre daha kötü olup mortalite riski diyabetik olmayanlardan 1,5–2 kat daha fazladır (134).

İnsülin rezistansı tip II diyabetin karakteristik özelliğidir. İnsulin PI-3K ve Akt kinaz aktivasyonu üzerinden NO sentaz aktivitesini artırarak endotel hücrelerinin NO üretimini stimüle eder. Dolayısıyla sağlıklı kişilerde vazodilatasyona sebep olur ancak insülin rezistansının gelişmesiyle birlikte bu endotel bağımlı vazodilatasyon azalmaya başlar. Bununla birlikte PI-3K yolu üzerinden insülin sinyal transdüksiyonunda meydana gelen azalma nedeniyle insüline bağlı NO üretimi de

azalır ancak mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) yolu ile sinyal iletiminde değişme olmaz. MAPK aktivasyonu endothelin üretiminde artışa ve dolayısıyla artmış inflamasyon ve tromboza neden olur. Ayrıca adiponektin düzeyinin düşüklüğü, kannabinoid reseptör stimülasyonu da yine insülin rezistansı ile ilişkili mekanizmaların önemli unsurlarıdır. Zamanla insülin rezistansı arttıkça hiperinsülinemiye rağmen hiperglisemi sebat etmeye başlar ve tip II diyabet kliniği ortaya çıkar. Kısaca hipergliseminin neden olduğu doku hasarı, proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan toksik ürünlerin aşırı oksidatif stres oluşturmaları, endotelial disfonksiyon, bozulmuş fibrinoliz ve proinflamatuvar gen ekspresyonuna neden olması sayesinde olmaktadır. Ayrıca insülin glisemik kontrolde faydalı olmasına rağmen proaterosklerotik etkileri vardır ve pek çok çalışmada hiperinsülineminin kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Metabolik sendrom tanımının ortaya çıkmasında etken olan konulardan birisi de adipositlerin yani yağ hücrelerinin aslında sanıldığı gibi sadece depolama fonksiyonlarının olmayışdır çünkü adipositler metabolik olarak aktif hücreler olup pek çok farklı sitokin üreterek diğer hücrelerin insülin duyarlılığını etkileyebilir, kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilirler. Örneğin adipositlerin ürettiği leptinin koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (135).

Tip II diyabetli hastalarda koroner arter hastalığının ve buna bağlı mortalitenin yüksek olmasının yanı sıra başka kardiyak problemler de sık görülmektedir. Otonomik nöropati diyabetin sık görülen ve oldukça ciddi bir komplikasyonudur. Asemptomatik diyabet hastalarının %20sinde kardiyak otonomik disfonksiyon olduğu ileri sürülmektedir. Kardiyovasküler otonomik nöropati riski diyabetin süresi ve glisemik kontrol ile yakından ilişkilidir ve temel sebebi kalbi ve kan damarlarını inerve eden otonomik sinir liflerinde meydana gelen harabiyettir. Bu durum klinikte karşımıza egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, intraoperatif kardiyovasküler labilite ve sessiz myokard iskemisi olarak çıkmaktadır. Sıklıkla en erken belirti vagal uyarıdaki yetersizlik nedeniyle sempatik inervasyonun baskın olması sonucunda ortaya çıkan artmış istirahat kalp hızı ve gün içinde azalmış kalp hızı değişkenliğidir. Ayrıca zamanla gelişen sempatik sinir sistemi fonksiyonlarındaki bozulma nedeniyle koroner dilatasyonda ve gerektiğinde koroner

akımın artırılmasındaki bozulmayı beraberinde getirir. Bunun sonucunda da myokardiyal perfüzyonda meydana gelen arz-talep dengesizliği nedeniyle iskemi ortaya çıkabilir. Kardiyak otonomik nöropatinin bir sonucu olarak sessiz myokard iskemisi ortaya çıkar ki bu durumda hastalar tipik anjina pectoris yerine dispne, diaforez ve yorgunluk gibi anjina eşdeğerleriyle klinikte görülürler. Kardiyovasküler otonomik nöropati nedeniyle ortaya çıkan koroner kan akımı bozulması, atlanabilen koroner arter hastalığı tanısı ve yüksek mortalite riski nedeniyle tip II diyabetli hastalarda tanıda ve takip eden her yıl kardiyovasküler otonomik değerlendirme yapılmalıdır (6,121).

Diyabetik otonomik nöropatinin patofizyolojisinde ileri sürülen mekanizmalardan bazıları Protein Kinaz C'nin aktivasyonunun vazokonstriksiyona yol açarak nöronal kan akımında azalmaya neden olduğu ve Polyol yolunun hiperglisemik aktivasyonunun sorbitol birikimine ve NAD: NADH oranında değişmelere neden olarak nöron hasarına neden olduğudur (136,137). Ayrıca artmış oksidatif stresle birlikte artan serbest radikal üretimi vasküler endotelial hasara ve nitrik oksit biyoyararlılığında azalmaya sebep olur (138,139). Esansiyel yağ asitlerinde ve nörohormonal büyüme faktörlerinde azalma, otoimmün hasar ve aşırı nitrik oksit üretimine bağlı nitrozatif stresin sebep olduğu hücre nekrozu diyabetik otonomik nöropati gelişiminde etkili olduğu ileri sürülen mekanizmalar arasında yer almaktadır (140–142).

Diyabetik otonomik nöropati kardiyovasküler sistemi inerve eden otonom sinirleri tuttuğunda kardiyak otonomik nöropati ortaya çıkmaktadır ve bu durumun ilk belirteci azalmış kalp hızı varyasyonudur (143). Asemptomatik diyabetik hastaların yaklaşık %20'sinde kardiyovasküler otonomik fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir (144).

Kardiyak otonomik nöropati hastaların hayat kalitesini bozmasının yanı sıra mortaliteyi de artırmaktadır. Diyabeti olan hastalarda kardiyak otonomik nöropatisi olanlarda olmayanlara göre 5 yıllık mortalite hızının kardiyak otonomik nöropatisi olmayanlara göre 5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (145).

Kardiyak otonomik nöropati klinikte egzersiz sırasında kalp hızı ve kan basıncında yeterli cevabın oluşmamasına bağlı olarak ortaya çıkan egzersiz toleransında azalma özellikle splanknik damarları inerve eden sempatik vazomotor

sinirlerde meydana gelen harabiyet nedeniyle ortaya çıkan ortostatik hipotansiyon şeklinde karşımıza çıkabilir (146,147). Ayrıca sessiz myokard iskemisi ve infarktüsüyle herhangi bir nedenle opere edilecek diyabetik hastada intraoperatif kardiyovasküler labilite ve intraoperatif hipotermi de kardiyak otonomik nöropatiye bağlı olarak görülebilen diyabet komplikasyonlarıdır (148–151). Sessiz myokard iskemisinin myokardiyal otonomik sinir sistemindeki sensory afferent liflerdeki nöropatik hasara bağlı olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir (152).

Tüm bu klinik tablolara ek olarak kardiyak otonomik nöropatinin mortaliteye olan etkisi de klinik çalışmalarla ortaya konmuş olup örneğin Ewing ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik olup otonomik nöropatisi olmayan hastalarda 5 yıllık mortalite hızının %15 olduğu, otonomik nöropatisi olan diyabetik hastaların ise 2,5 yıllık mortalite hızlarının %27,5; 5 yıllık mortalite hızının %53'e ulaştığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada otonomik nöropatisi olan diyabetik hastalarda görülen bu artmış mortalitenin %29'unun ani ölüm şeklinde olduğu sonucuna ulaşılmıştır (153). O'Brien ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise asemptomatik otonomik nöropatisi olan hastalarda 5 yıllık mortalite hızı %27 iken otonomik fonksiyon testleri normal olan diyabetik olgularda bu hızın %8 olduğu sonucuna ulaşılmıştır (154). Rathmann ve arkadaşları koroner arter hastalığı, inme, proteinüri ve retinopati gibi komplikasyonları olmayan diyabetik hastaların mortalite riskini yaş, cinsiyet ve diyabet süresi yönünden eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırıp 8 yıllık takip süresince kardiyak otonomik nöropatisi olan grupta olmayan gruba göre mortalitenin giderek arttığını ve otonomik disfonksiyonun kötü prognoz gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (155).

Otonomik nöropatisi olan hastalarda mortalitenin arttığını gösteren bu çalışmaların yanı sıra ani ölüm riskinin yüksek olduğu da ortaya konmuştur (156). Otonomik nöropatiye bağlı olarak ortaya çıkan QT uzamasıyla birlikte olan ölümcül kardiyak aritmilerin ani ölüme neden olduğu ileri sürülmektedir (157–159). Bununla birlikte intrakardiyak sempatik dengesizlik de kardiyak otonomik nöropatili hastalarda görülen ölümcül kardiyak aritmileri ve yüksek ani ölüm riskini açıklayan mekanizmalardan biridir (160). Tüm bunlara ek olarak tahmin edilebileceği gibi kardiyak otonomik nöropatisi olan hastalarda ani ölüm riskini artıran sebeplerden biri de ölümcül aritmilere neden olan sessiz iskemidir (155).

Sebepler her ne olursa olsun diyabetik hastalarda artmış olan ani ölüm riskini ortaya koymakta kullanılabilecek bir parametre olan QT dispersiyonunun diyabetik hastalarda yapılan değerlendirmesinde QT dispersiyonunun tip 1 ve tip 2 diyabette de anlamlı olarak arttığı ve bunun da artmış ani ölüm riskiyle birlikte olduğu gösterilmiştir (100,115).

Diyabetik hastalarda ortaya çıkan kardiyak problemlerden bir diğeri de diyabetik kardiyomyopati'dir. Diyabetik kardiyomyopatinin koroner arter hastalından bağımsız olarak diyabetin kendisinin neden olduğu bir kardiyak patoloji olduğu gösterilmiştir (161). Diyabetik kardiyomyopati sıklıkla diyastolik disfonksiyon şeklinde başlar. Hayvan ve insanlarda yapılan Doppler ekokardiyografik çalışmalarda diyastolik disfonksiyonun diyabetin erken bulgularından biri olduğu tespit edilmiştir. Sol ventrikül kompliansındaki azalmanın diyabetin ciddiyeti ve süresiyle ilişkili olduğu ve treadmill egzersiz yapabilme performansı ile de ters orantılı olduğu ileri sürülmektedir. Diyabete sık eşlik eden hipertansiyonun da bu durumda etkili mekanizma olabileceği düşünülmektedir ancak hayvan modellerinde tip II diyabette bozulmuş diyastolik doluşun hipertansiyondan önce ortaya çıktığı gösterilmiştir. Diyastolik disfonksiyonu zaman içinde myokardın sistolik fonksiyonlarının bozulması izler ve bu durum artmış ventriküler sertleşmenin ötesinde, genişleme ve kontraktıl fonksiyonlarda bozulmanın görüldüğü bir kardiyomyopati ve kalp yetmezliği kliniğine dönüşür. Bu sonuca ulaşmaya kadar geçen süreçte koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi ek faktörlerin ötesinde diyabetik hastalarda görülen kardiyak kütlede azalma, myokardiyal hipertrofi, interstisyel fibrozis ve apoptotik hücre kaybının etkili olduğu, bunların ortaya çıkışında da hipergliseminin neden olduğu metabolik anormallikler ve artmış intramyokardiyal kollajen birikiminin temel faktör olduğu belirtilmektedir. Hipergliseminin direk etkisinden ziyade oksidatif stresin tetiklediği reseptör bağımsız hücre apoptozuyla birlikte gelişen remodelling sonucunda diyabetik kardiyomyopati ortaya çıkmaktadır (6).

Diyabetik hastalarda ortaya çıkan myokardiyal değişiklikleri daha yakından incelemek amacıyla yapılan çalışmalara bakıldığında azalmış myozin adenozin trifosfataz (ATPaz) aktivitesi, sarkoplazmik retikulumun kalsiyum alma özelliğinde meydana gelen bozulma, Ca^{2+} -ATPaz, Na^{+} - K^{+} ATPaz gibi membran enzimlerinin

inhibisyonu myokard hücresi kalsiyum homeostazının bozulması suretiyle myokard fonksiyon bozukluğuna yol açtığı görülmektedir (162,163). Bununla birlikte kardiyak aktin myozin sisteminde kalsiyum sensitivitesinde azalma, kardiyak myozin ağır zinciri izoformlarında meydana gelen kayma ve myozin hafif zincir-2, troponin I gibi sarkomerik proteinlerde meydana gelen değişikliklerin ayrıca tüm bunlara ek olarak koroner damarlarda endotel fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan mikrosirkülasyon bozukluğunun da kardiyak fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (164–167). Ayrıca otonomik nöropati, artan sempatik aktivite, myokardiyal iskemi ve hiperglisemi gibi oksidatif ve nitrözatif stres oluşturan nedenlere bağlı ortaya çıkan serbest oksijen radikallerine bağlı olarak başlayan apoptotik süreç sonunda ortaya çıkan hücre kaybı da diyabetik kardiyomyopatiyi oluşturan etkenler arasında yer almaktadır (168,169).

Sonuçta histopatolojik olarak görülen myosit hipertrofisi, interstistal fibrozis klinikte karşımıza kardiyak kütle azalması, ventriküler dilatasyon, ilk aşamada diyastolik fonksiyon bozukluğunun ön planda olduğu ventriküler sertleşme ve zamanla kardiyak pompa bozukluğu şeklinde görülebilen diyabetik kardiyomyopati olarak çıkmaktadır (170,171).

Diyabetik kişilerde kalp yetmezliği riskinin yüksek olmasının yanı sıra, kalp yetmezliği olan diyabetik hastalarda diyabetik olmayan yetmezlik olgularına göre mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Örneğin BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) çalışmasından elde edilen verilerin retrospektif incelemesinde diyabetin iskemik kardiyomyopatisi olan hastalarda artmış mortaliteyle bağımsız olarak ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (172).

Yine Dries ve arkadaşlarının SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasının retrospektif analizinden elde ettiği benzer sonuçlara göre de diabet iskemik kardiyomyopati hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitede risk artışına sebep olmaktadır(rölatif risk [RR] 1.37)

2.3.3 Diyabet ve İnme

Diyabet iskemik serebrovasküler hastalık veya inme riskini artırmakta ve inmeye bağlı ölüm riskinin diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (173,174).

Pek çok çalışmada diyabetin inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (175–180). Jeerakathil ve arkadaşları yeni tedavi alan tip 2 diyabetli 12272 hastada kısa dönem inme riskini normal popülasyonla karşılaştırmış, 5 yıllık takipte 1,8 (75 yaş üstü grupta) ile 5,6(30-44 yaş arası grupta) arasında değişen rölatif risk olduğunu göstermiş ve genel popülasyona kıyasla diyabetik hastalarda kısa dönem inme riskinin iki kattan daha fazla artmış olduğu sonucuna varmışlardır. Yapılan diğer çalışmalarda da diyabetik hastalarda inme riskinin diyabetik olmayanlara göre 3 ila 23 kat arttığı gösterilmiştir (181,182). Bununla birlikte diyabet inmeye bağlı mortaliteyi ve bir kez inme geçiren kişilerde tekrar inme riskini de artırmaktadır (183). Tuomilehto ve arkadaşları orta yaşlı fin popülasyonunda yaptıkları çalışmada stroke ölümlerinden erkeklerde %16sının kadınlarda ise %33ünün diyabete bağlı olduğunu ve diyabetin inmeden kaynaklanan ölümler için en güçlü risk faktörü olduğu sonucuna varmışlar ve inmeden kaynaklanan ölümlerle diyabet ilişkisinin özellikle koroner arter hastalığı gibi inmeden daha önce ortaya çıkıp mortaliteye sebep olan nedenler yüzünden aslında ortaya konandan daha ciddi olduğunu ileri sürmüşlerdir (180). Benzer şekilde Daiva ve arkadaşları Litvanya’lı orta yaş 2295 erkek olguyla yaptıkları 20 yıllık prospektif takip sonucunda inmeden kaynaklanan ölüm için en güçlü risk faktörlerinin sistolik kan basıncı, diyabet ve sigara olduğunu, serum kolesterol düzeyi, bozulmuş glukoz toleransı ve vücut kitle indeksinin inme kaynaklı mortalite riskiyle ilgisi olmadığını ortaya koymuşlardır (184). Honolulu Kalp Çalışması’nda ise koroner arter hastalığı olmayan, 45–68 yaş arası 7549 hasta ile yapılan 22 yıllık takipte 374 tromboembolik, 128 hemorajik ve 36 kategorisi bilinmeyen inme gelişmiş, Daiva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine sadece diyabetin değil bozulmuş glukoz toleransının da tromboembolik inme ve inmeye bağlı gelişen mortalite için kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak risk oluşturduğu ortaya konmuştur (185).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2007 Mart 2009 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran tüm akut inme hastaları retrospektif olarak incelendi. Yine aynı süre zarfında başka nedenlerle kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar retrospektif olarak incelenip kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya 18 yaş üstünde iskemik inme tanısı ile hastaneye kabul edilen hastalardan semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içinde hastanede değerlendirilenlerden acil serviste ve yatan hasta servisinde yatışı süresince 48 saatten sonra (48–96 saatlik süreçte) 12 derivasyonlu EKG'si çekilenler, transtorasik ekokardiyografi, hemogram, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyonlarıyla lipid profilini ve kan elektrolit düzeylerini içeren kan tetkiki yapılmış olanlar dâhil edildi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisine semptomlarının başlangıcından itibaren geçen ilk 12 saat içinde başvuran akut inme hastalarından çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uygun olan 124 hastanın tamamının teşhisi en az iki nörolog tarafından yapılan nörolojik muayenenin, kan, bilgisayarlı beyin tomografisi ile desteklenmesi sonrasında konmuş ve sonrasında bilgisayarlı beyin tomografisi veya beyin manyetik rezonans görüntüleme ile teşhis kesinleştirilmişti. Tüm hastalar akut iskemik inme tanısıyla nöroloji servisinde yatarak tedavi edilmişti. Hiçbir hasta trombolitik tedavi almamış, hastaların tamamı düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile takip edilmişti. Ekokardiyografik inceleme tüm hastalara sol lateral dekübitüs pozisyonunda parasternal uzun ve kısa aks, apikal dört ve beş boşluk görüntüleri vasıtasıyla yapılmış, kalp boşluklarının boyutları M-mode ile kapak fonksiyonları 2D, renkli Doppler, sürekli ve pulse dalga Doppler ile değerlendirilmişti. Kan tahlilleri hastaneye ilk başvuruda ve yatış süresince alınmış, ilk başvuruda ve takiplerde hastaların 12 derivasyonlu EKG'leri çekilmişti.

3.1. Kontrol Grubu

Aynı dönemde kardiyoloji kliniğine başvuran 18 yaş üzeri hastalardan 12 derivasyonlu EKG'si çekilmiş ve başvuru döneminde sol lateral dekübitüs

pozisyonunda hasta grubunun ekolarının yapıldığı cihazla (GE Vivid III) transtorasik ekokardiyografik incelemesi, troid, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını, kan lipid profilini içeren kan tetkiki olup dışlanma kriterlerine sahip olmayan 93 olgu kontrol grubu olarak belirlendi.

3.2. Dışlama Kriterleri

Bilinen koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, aritmi, kardiyomyopati, astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı, periferik arter hastalığı, anemi (Hb<12), hipo-hipertroidi tanısı ve/veya öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Transtorasik ekokardiyografik incelemede ejeksiyon fraksiyonu %55'in altında olan, sol ventrikül segmenter duvar hareket kusuru tespit edilen, aort ve mitral kapak darlığı, mitral kapak prolapsusu, protez kalp kapağı olanlar, pulmoner arter sistolik basıncı 35 mmHg ve üzerinde tespit edilenler, herhangi bir kalp kapağında minimal-1. dereceden daha fazla regürjitasyonu olanlar, kalp boşluklarında dilatasyon ve/veya trombüs saptananlar da çalışmaya dahil edilmedi. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içme öyküsü olanlar çalışmaya dâhil edilirken geçirmiş olduğu serebrovasküler olay, intrakraniyal kanama ve/veya laküner infarkta, geçici iskemik atağa bağlı olanlar çalışmadan dışlandı. Yine kan tahlilinde elektrolit bozukluğu olanlar ve repolarizasyona etkisi olabilecek antiaritmik, dijital, teofillin levodopa antipsikotik ve antidepresan ilaçları kullananlar çalışmaya dâhil edilmedi. Bunların dışında EKG'sinde dal bloğu paterni olan vakalar ve EKG'de Q dalgasının başı ve T dalgasının sonu izoelektrik hattan, P ve U dalgasından net olarak ayırt edilemeyenler çalışma dışı tutuldu.

3.3. İstatiksel Analiz

Veriler ortalama±standart sapma olarak dökümanite edildi. İstatistiksel çalışmada SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 paket bilgisayar istatistik programı kullanılarak klinik, elektrokardiyografik, ekokardiyografik özelliklerinden kantitatif olanların kıyaslanmasında Student's t testi, kalitatif olanların kıyaslanmasında ki kare testi kullanıldı. Aynı grubun önceki ve sonraki

değerleri paired t-testi ile karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Vakaların Değerlendirilmesi

Semptomlarının başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde İzzet Baysal Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuş olan hastalar retrospektif olarak incelenip atriyal fibrilasyonu olmayan uygun vakaların 25mm/s hızında 10mm/mV genliğinde simultan olarak aynı cihaz ile (Nihon-Kohden ECG-9132K) ile çekilmiş 12 derivasyonlu EKG'leri HP photosmart C4200 scanner ile bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra Adobe Photoshop 7.0 ile 400 kez büyütüldü. En az üçü göğüs derivasyonu olan toplam en az 6 derivasyonda QRS başlangıcından maksimal T dalga eğiminin tanjantının izoelektrik hattı kestiği noktaya kadar geçen süreler bulunarak kaydedildi. En uzun ve en kısa QT intervali arasındaki fark QT dispersiyonu (QTd) olarak kaydedildi. Bazzet formülü ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$) kullanılarak QT intervalleri düzeltildikten sonra düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTdc) elde edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen grupta 54 kadın 70 erkek hasta olup yaş ortalaması 67 ± 11 di. Kardiyoloji polikliniğine başvuran ancak tanısı konmuş kardiyak patolojisi olmayan, çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uygun 93 hastalık kontrol grubunda ise yaş ortalaması 69 ± 8 , kadın ve erkek sayısı ise sırasıyla 49 ve 44 olarak bulundu. Cinsiyet yönünden inme ve kontrol gruplarında anlamlı fark mevcut olmadığı gibi diyabet, hipertansiyon, sigara öyküsü ve hiperlipidemi yönünden de kontrol grubu inme grubundan istatistiksel olarak farksızdı. Her iki grupta sol ventrikül hipertrofisi olarak değerlendirilmiş olan olguların transtorasik ekokardiyografide parasternal uzun aks görüntüde diyastol sonunda septum ve posterior duvar kalınlıkları 12–14 mm arasındaydı ve kontrol grubu inme grubuna göre sol ventrikül hipertrofisi yönünden farklı değildi. Diyastolik disfonksiyon yönünden ise hastaların ekokardiyografik incelemelerinde sürekli dalga Dopplerde mitral kapak üzerinden bakılan E ve A dalga oranları 0,9'un altında olanlar grade 1 diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirildi. Grade 1'den daha fazla diyastolik disfonksiyonu olanlar çalışmaya dâhil edilmedi ve inme grubuyla kontrol grubu arasında bu yönden de anlamlı fark tespit edilmedi. Transtorasik ekokardiyografik incelemelerde özellikle ileri yaşta sık rastlanan ve hemodinamik önemi olmayan minimal ve 1.derece mitral yetersizliği olanlar ve minimal ve 1. derece aort yetersizliği olanlar çalışmadan dışlanmadı ve bu yönden iki grup arasında da fark saptanmadı (186).

İnme grubunun ilk 12 saat içinde çekilen EKG'lerinden hesaplanan düzeltilmiş QT dispersiyon değerlerinin (QTcd) $55,5 \pm 14,6$ ms olduğu ve kontrol grubundan (QTcd= $41,9 \pm 17,6$ ms) anlamlı olarak uzun olduğu görüldü ($p < 0,001$). Düzeltilmiş QT dispersiyonu ile ilgili bu kıyaslamanın semptomların başlangıcından itibaren 48 saatten daha uzun bir süre geçtikten sonra (48–96 saat arası dönemde) inme grubunda ortalama $44,2 \pm 15,6$ ms olduğu ve kontrol grubuna göre anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($P=0,312$) (tablo4.1).

Tablo 4.1: İnme ve kontrol gruplarının karakteristik özellikleri ve QTcd değerlerinin karşılaştırılması

	İnme Grubu n=124	Kontrol Grubu n=93	P değeri
Yaş (yıl)	67± 11	69±8	0,155
Cinsiyet(K/E)	54/70	49/44	0,182
DM	45(%36)	39(%41)	0,398
HT	80(%64)	57(%61)	0,626
HL	32(%25)	31(%33)	0,227
Sigara	20(%16)	18(%19)	0,488
LVH	29(%23)	28(%30)	0,266
Diyastolik disfonksiyon	62(%50)	58(%62)	0,070
Minimal-1 MY	37(%29)	24(%25)	0,513
Minimal-1 AY	13(%10)	7(%7)	0,456
QTcd12 (ms)	55,5± 14,6	41,9±17,6	<0,001
QTcd48+ (ms)	44,2±15,6	41,9±17,6	0,312

Diyabetik hastalarda QT dispersiyonunun anlamlı olarak değiştiği ve bunun sonucu etkileyebileceği göz önüne alınarak yapılan değerlendirme sonucunda inme grubu diyabetik ve diyabetik olmayan hastalardan oluşan iki alt gruba ayrıldı (**100**). Diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, sistemik arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, sol ventrikül hipertrofisi (LVH), diyastolik disfonksiyon, mitral ve aort yetmezliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen bu iki grubun semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içinde çekilen EKG'lerinden elde edilen düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) ortalama değerleri, diyabetli grupta 61,5±16,0 ms, diyabetik olmayan grupta 52,2±12,7 ms olarak bulundu ve bu sonuç anlamlı olarak farklıydı (P=0,001). Diyabetik gruptaki düzeltilmiş QT dispersiyonunun 48 saatten sonra çekilen EKG'lerde de 51,3±15,7 ms değeriyle diyabetik olmayan gruba ait 40,1±14,0 ms değerinden anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü (P<0,001). Sonuç olarak her iki

ölçümde de diyabetik grupta QTcd diyabetik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha uzun bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Diyabetik ve diyabetik olmayan inme alt gruplarının karakteristik özellikleri ve QTcd değerlerinin karşılaştırılması

	DM (-) İnme n=79	DM (+) İnme n=45	P değeri
Yaş (yıl)	66±12	69±9	0,116
Cinsiyet(K/E)	37/42	17/28	0,328
HT	48	32	0,247
HL	18	14	0,308
Sigara	11	9	0,376
LVH	17	12	0,515
Diyastolik disfonksiyon	37	25	0,350
Minimal-1 MY	21	16	0,294
Minimal-1 AY	6	7	0,164
QTcd12 (ms)	52,2±12,7	61,5±16,0	0,001
QTcd48+(ms)	40,1±14,0	51,3±15,7	<0,001

Diyabetik ve diyabetik olmayan inme grubuyla kontrol grubunun karşılaştırılmasında ise 12 saat içerisinde bakılan düzeltilmiş QT dispersiyon değerlerinin hem diyabetik hem de diyabetik olmayan inme grubunda (sırasıyla 61,5±16,0 ms ve 52,2±12,7 ms) kontrol grubuna (41,9±17,6 ms) göre anlamlı olarak uzun olduğu görüldü (Her ikisi için de $P<0,001$). Ancak 48 saatten sonra çekilen EKG'lerdeki QT dispersiyonlarına bakıldığında diyabetik grubun hala kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha uzun bir QTcd değeri (51,3±15,7 ms) olduğu ($P=0,003$) fakat diyabetik olmayan akut iskemik inme hastalarından semptomların başlangıcından itibaren 48–96 saat sonra elde edilen QTcd değerinde (40,1±14,0 ms) kontrol grubundan anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($P=0,477$) (tablo 4.3 ve 4.4).

Tablo 4.3: Diyabetik inme ve kontrol gruplarının ilk 12 saat ve 48 saat sonrası QTcd değerlerinin kıyaslanması

	DM(+) inme n=45	Kontrol n=93	P
QTcd12 (ms)	61,5±16,0	41,9±17,6	<0,001
QTcd48+(ms)	51,3±15,7	41,9±17,6	0,003

Tablo 4.4: Diyabetik olmayan inme ve kontrol gruplarının ilk 12 saat ve 48 saat sonrası QTcd değerlerinin kıyaslanması

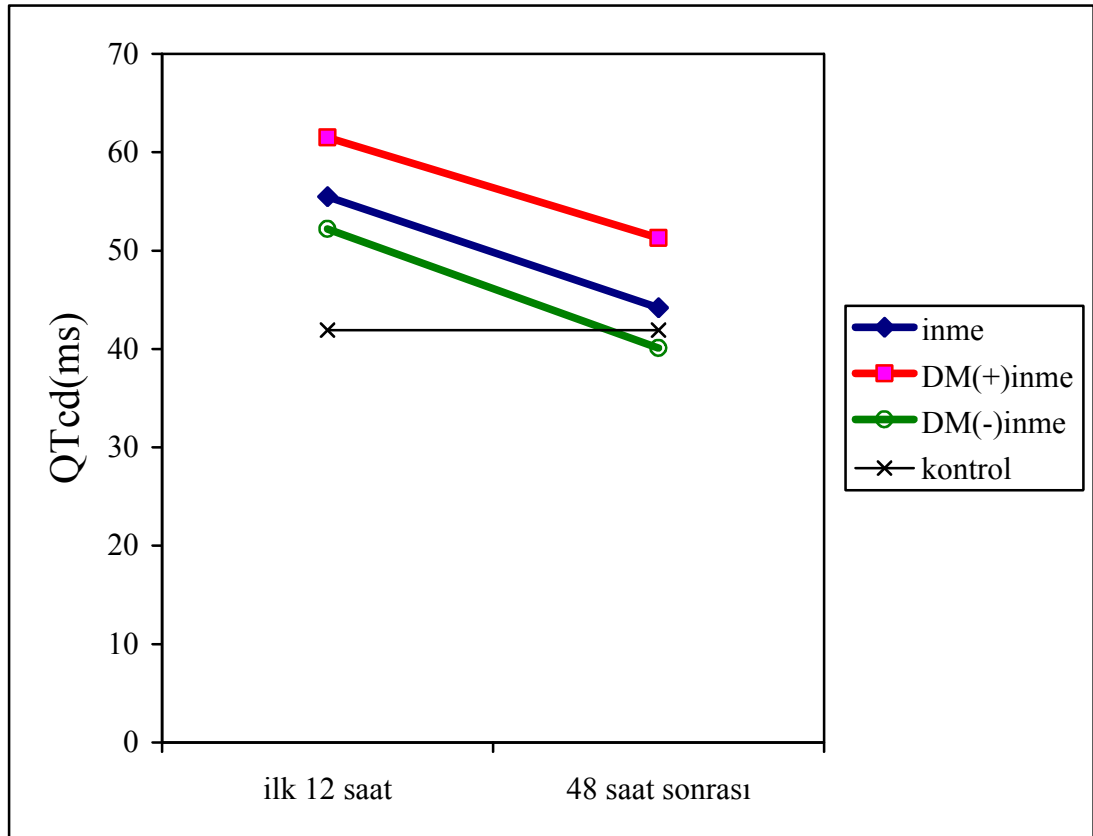
	DM(-) inme n=79	Kontrol n=93	P
QTcd12 (ms)	52,2±12,7	41,9±17,6	<0,001
QTcd48+(ms)	40,1±14,0	41,9±17,6	0,477

İnme grubunun QTcd değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında ilk 12 saatte çekilen EKG'lerden elde edilen QTcd değerinin 55,5±14,6 ms'den 48 saatten sonra 44,2±15,6 ms'ye gerilediği ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu Paired Samples T-testi ile ortaya kondu ($P<0,001$). Alt grup analizi yapıldığında ise benzer durumun diyabetik ve diyabetik olmayan inme grupları için geçerli olduğu, diyabetik grubun QTcd değerinin ilk 12 saatteki 61,5±16,0 ms değerinden 48–96 saat sonra 51,3±15,7 ms'ye gerilediği ($P<0,001$), diyabetik olmayan grupta ise QTcd değerinin aynı sürelerde 52,2 ±12,7'den 40,1± 14,0 ms'ye düştüğü ve yine bu düşüşün her iki alt grupta da anlamlı olduğu görüldü ($P<0,001$). (tablo 4.5 ve şekil 4.1).

Tablo 4.5: İnme ve diyabetik, diyabetik olmayan alt gruplarında QTcd değerinde geçen süre zarfında oluşan azalma

	QTcd12 (ms)	QTcd48+(ms)	P
İnme (n=124)	55,5±14,6	44,2±15,6	<0,001
DM(+) inme (n=45)	61,5±16,0	51,3±15,7	<0,001
DM(-) inme (n=79)	52,2±12,7	40,1±14,0	<0,001

Şekil 4.1: İnme, diyabetik inme, diyabeti olmayan inme hastaları ve kontrol grubunun ilk 12 saat ve 48 saat sonrası QTcd değerlerindeki değişim



İnme grubunda sol ventrikül hipertrofisinin QT dispersiyonuna etkileri incelendiğinde sol ventrikül hipertrofisi (LVH) olanların ilk 12 saatte elde edilen EKG'lerinde QT dispersiyonunun $65,4 \pm 15,7$ ms olduğu, bu değer 48 saatten sonra alınan EKG'lerde $55,4 \pm 16,2$ ms'ye gerilediği görüldü. Aynı ölçümlerin sol ventrikül hipertrofisi olmayan gruptaki ortalamaları ise sırasıyla $52,5 \pm 12,9$ ve $40,8 \pm 13,7$ ms

olarak bulundu ve hem ilk 12 saat, hem de 48 saat sonrasında QT dispersiyon değerlerinin sol ventrikül hipertrofisi olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak daha uzun bulundu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: İnme grubunda sol ventrikül hipertrofisi(LVH) olan ve olmayanların QTcd kıyaslanması

	LVH(+) inme n=29	LVH(-) inme n=95	P
QTcd12 (ms)	65,4±15,7	52,5± 12,9	<0,001
QTcd48+(ms)	55,4± 16,2	40,8± 13,7	<0,001

Diyabeti olan ve olmayan akut iskemik inme hastalarından sol ventrikül hipertrofisi olanlar ve olmayanların ilk 12 saatteki ve 48–96 saat arasında çekilen EKG’lerinden elde edilen QTcd değerleri kıyaslandığında diyabeti ve sol ventrikül hipertrofisi olanların QTcd 12 değerinin 72,1±16,4 ms olduğu, diyabeti olup sol ventrikül hipertrofisi olmayan grupta ise bu değer 57,6±14,2 ms olduğu, 48–96 saatler arasındaysa bu değerlerin iki grup için sırasıyla 61±15,7 ve 47,8±14,4 ms olduğu, her iki dönemde de QTcdnin hipertrofisi olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak uzun olduğu tespit edildi. Diyabeti olmayan grupta sol ventrikül hipertrofisi olanlar (QTcd12=60,7±13,8 ms, QTcd48⁺=51,5±15,9 ms) ve olmayanlar (QTcd12=49,8±11,4 ms, QTcd48⁺=37,0±11,8 ms) kıyaslandığında sol ventrikül hipertrofisi olanlarda olmayanlara göre hem ilk 12, hem de 48–96 saatler arası QTcd değerlerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü (Tablo 4.7 ve 4.8).

Tablo 4.7: Diyabetik inme grubunda sol ventrikül hipertrofisi(LVH) olan ve olmayanların QTcd kıyaslanması

	DM(+) LVH(+) inme n=12	DM(+) LVH(-) inme n=33	P
QTcd12 (ms)	72,1±16,4	57,6± 14,2	0,001
QTcd48+(ms)	61± 15,7	47,8± 14,4	<0,001

Tablo 4.8: Diyabetik olmayan inme grubunda sol ventrikül hipertrofisi(LVH) olan ve olmayanların QTcd kıyaslanması

	DM(-) LVH(+) inme n=17	DM(-) LVH(-) inme n=62	P
QTcd12 (ms)	60,7±13,8	49,8±11,4	0,006
QTcd48+(ms)	51,5±15,9	37,0±11,8	0,012

İnme grubundaki hastalara inme lokalizasyonu yönünden bakıldığı zaman sol tarafta lezyonu olan hastaların ilk 12 saat ve 48 saat sonrası çekilen EKG'lerinde düzeltilmiş QT dispersiyonlarının sırasıyla 61,8±15,3 ve 50,2±16,5 ms olduğu, sağ tarafta lezyonu olan hastalarda ise 12 ve 48 saat EKG'lerinde düzeltilmiş QT dispersiyonunun sırasıyla 51,3±13,7 ve 41,3±15,6 ms olduğu görüldü. Hem ilk 12 saat hem de 48 saat sonrası EKG'lerde beyninin sol tarafında lezyonu olan hastalarda sağ taraf lezyonu olanlarla karşılaştırıldığında, sol tarafta lezyonu olan hastaların düzeltilmiş QT dispersiyonunun anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: İnme hastaları içinde lezyonun yer aldığı hemisfere göre QTcd kıyaslanması

	Sağ inme n=51	Sol inme n=44	P
QTcd12 (ms)	51,3±13,7	61,8±15,3	0,001
QTcd48+(ms)	41,3±15,6	50,2±16,5	0,008

İnme hastalarında sol beyin lezyonları lehine anlamlı bulunan bu QT dispersiyon uzamasının diyabetle olan ilişkisine bakıldığında ise diyabetik inme grubunda sağ beyin lezyonu olan grubun 12 saat EKG'lerinde QTcdnin 56,8±16,6 ms, sol beyin lezyonu olan grupta ise 67,0±15,5 ms olduğu ve 12 saat EKG'lerindeki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Yine bu iki grubun 48 saat sonrası EKG'lerinden elde edilen QT dispersiyonları kıyaslandığında diyabetik sağ

inme grubunda $48,7 \pm 17,8$ ms, diyabetik sol inme grubunda ise $56,0 \pm 14,8$ ms olduğu görüldü. 12 saat QTcd'lerine benzer şekilde bu sonucun da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Diyabetik inme hastalarında lezyon lokalizasyonuna göre QTcd kıyaslanması

	DM(+) Sağ inme n=18	DM(+) Sol inme n=17	P
QTcd12 (ms)	$56,8 \pm 16,6$	$67,0 \pm 15,5$	0,065
QTcd48+(ms)	$48,7 \pm 17,8$	$56,0 \pm 14,8$	0,193

Diyabetik inme grubunda yapılan bu karşılaştırma diyabetik olmayan inme hastalarında yapıldığı zaman ise sağ beyin lezyonu olan hastalarda düzeltilmiş QTdispersiyonu değerinin ilk 12 saat için $48,3 \pm 11,0$ ms, 48 saat sonrası için $37,3 \pm 12,8$ ms olduğu, sol beyin lezyonu olan ve diyabeti olmayan grupta ise bu değerlerin sırasıyla $58,4 \pm 14,4$ ve $46,4 \pm 16,7$ ms olduğu görüldü. Diyabetik olmayan grupta hem ilk 12 saat hem de 48 saat sonrası EKG'lerinden elde edilen QTcd değerlerinin sol beyin lezyonu olan grupta sağ beyin lezyonu olan gruba göre anlamlı olarak daha uzun olduğu belirlendi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Diyabetik olmayan inme hastalarında lezyon lokalizasyonuna göre QTcd kıyaslanması

	DM(-)Sağ inme n=33	DM(-)Sol inme n=27	P
QTcd12 (ms)	$48,3 \pm 11,0$	$58,4 \pm 14,4$	0,003
QTcd48+(ms)	$37,3 \pm 12,8$	$46,4 \pm 16,7$	0,021

5.TARTIŞMA:

Mevcut çalışmanın temel konusu olan inme hem birey hem de toplum sağlığını etkileyen önlenebilir bir sağlık problemidir. Halen en sık görülen üçüncü ölüm nedeni ve yetişkinlerde fiziksel engelliliğin en önemli sebebidir (1,173,180,187–191). QT dispersiyonu ise sağlıklı bireylerde dahi ani ölüm riskini öngörebilen bir parametredir (192). Bu duruma sebep olarak da uniform olmayan ventriküler repolarizasyonun malign ventriküler aritmi gelişimine zemin hazırlayan bir durum olduğu kabul edilmektedir (193). Bu çalışmada inmenin akut ve subakut döneminde ani ölüm riskini öngörmeye kullanılabilen QT dispersiyonu üzerine etkisini ve bu etkinin zamansal özellikleri incelenmiştir. Aritmiler patolojik EKG değişiklikleri ve sirkadyan kan basıncı değişiklikleri akut iskemik inme hastalarında çoğu zaman yeterince dikkat edilmese de ciddi oranda artmaktadır ve bu nedenle bu hasta grubunda mortalite artışı görülmektedir. QT interval değişiklikleri ve QRS süresinde uzama ventriküler myokardın elektriksel instabilitesine bağlıdır ve otonom sinir sisteminin hem EKG değişikliklerine sebep olduğu hem de kan basıncını etkilediği bilinmektedir (194). Elbetteki bu durum beyinde meydana gelen patolojilerin pek çok organ sistemini etkilediği gibi kalbi de etkilemesiyle ortaya çıkmaktadır ve santral sinir sisteminin neden olduğu kardiyak hasar nörokardiyolojinin giderek daha çok ilgi çeken ve giderek daha çok aydınlanan ancak hala pek çok yönden netlik kazanmamış bir konusudur (195).

Aslında bu çalışmaya konu olan beyin-kalp ilişkisi ve bunun birtakım tetkiklerle ortaya konabileceği konusu tıp literatüründe oldukça eskiden beri üzerinde çalışılmış bir konu olup beyinle ilgili patolojilerin kalbi olumsuz yönde etkileyebileceği ve altta yatan bir kardiyak patoloji olmaksızın elektrokardiyografik değişiklikler oluşturabileceğiyle ilgili literatürdeki ilk yayınlar 20. yüzyılın ilk yarısına uzanmaktadır (196–198). Örneğin Dikshit 1934 yılında beyinde hipotalamik merkezlerin eksitasyonunun otonomik kardiyovasküler bozukluklara neden olduğunu göstermiştir (199). 1947 yılında Byer ve arkadaşları 6 hastanın EKG'sinde geniş ve pozitif T dalgaları ve uzun QT intervali olduğunu tespit etmişler ve bu altı hastadan birinde postpartum iskemik inme, bir tanesinde beyin sapı iskemisi, ikisinde hipertansif ensefalopati, bir diğerinde hipertansif ensefalopati, diğerlerinde de

intraserebral kanama ve yüksek tansiyon olduğunu belirtmişlerdir (196). Sonraları 1954'te Burch ve arkadaşları serebrovasküler olay geçirmiş olan 17 hastada tespit ettikleri EKG anormalliklerini tüm hastalarda uzun QT intervali ve geniş ve sıklıkla negatif T dalgaları, 11 hastada ise U dalgaları olduğu şeklinde rapor etmişler ve aradan geçen yarım asırdan fazla süre içerisinde konuyla ilgili yapılacak çalışmalara ışık tutmuşlardır (198). O tarihlerden günümüze kadar bu konuyla ilgili pek çok araştırma yapılmış, inme hastalarında görülen kardiyak problemin sebep mi sonuç mu olduğunun çoğu zaman değerlendirilmesi zor bir karmaşa oluşturduğu ancak kardiyak problemlere bağlı inme oluşabildiği gibi inmenin kendisinin de kardiyak patolojilere ve EKG değişikliklerine neden olabildiği ve bu EKG değişikliklerinden de iki major gruba sıklıkla rastlandığı, bunların da aritmiler ve repolarizasyon değişiklikleri olduğu yaygın kabul görmüş, bu değişikliklerden repolarizasyon anormalliklerinin özellikle anterolateral veya inferolateral derivasyonlarda daha sık karşılaşılan ST segmenti ve T dalga değişiklikleri olarak özellikle T dalga sivrilmesi (hiperkalemi olmaksızın) veya negatifliği şeklinde, QT intervalinde uzama, yeni Q dalgaları, elektrolit imbalansı olmaksızın görülen U dalgaları olarak karşımıza çıktığı belirtilmiştir (200).

Sonraları teknolojinin ilerlemesinin katkılarıyla yapılan çalışmalarda kalp nakli veya uzun QT sendromunun tedavisinde kullanılan stellat ganglionektomi gibi beyin ve kalp arasındaki bağlantının ortadan kalktığı durumlarda bu tür EKG değişikliklerinde gerileme olduğunun gösterilmesi santral sinir sistemin kalp patolojilerindeki ve EKG değişikliklerindeki rolünü desteklemiştir (200–202).

Lateral hipotalamus stimülasyonunun santral sinir sistemi hasarında oluşanlara benzer şekilde EKG değişikliklerine sebep olduğu ve bu değişikliklerin stellat ganglionektomiyle tamamen ortadan kalktığı, ancak bunun vagotomiyle mümkün olmadığı, buradan yola çıkarak da elektrokardiyografik değişikliklerin sempatik kaynaklı olup parasempatik olmadığını düşündürdüğü belirtilmiştir. Ayrıca stellat gangliyonun, mezensefalik retiküler formasyonun ve limbik korteksin deneysel olarak uyarılmasının ve yine deneysel olarak oluşturulan intraserebral kanamaların da benzer kardiyak patolojilere ve EKG değişikliklerine neden olduğu gösterilmiş hatta bu nörojenik kökenli kalp lezyonlarının oluşumunun adrenal bezleri alınmış kobay hayvanlarında da görüldüğü rapor edilmiştir (200, 203–205).

Myers ve arkadaşları inme hastalarında norepinefrin, epinefrin ve dopamin düzeylerini 74 serebral infarktlı ve 18 geçici iskemik ataklı hastada incelemiş ve inme durumunda katekolamin düzeylerinin ve sempatik aktivitenin anlamlı olarak arttığını göstermişler, bunun da iskemik inme geçiren hasta grubunda görülen kardiyak aritmilere, EKG ve kan basıncı değişikliklerine sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir (206).

Dolayısıyla santral sinir sistemi lezyonlarında kanda artan katekolaminler myokardiyal lezyon ve EKG değişikliklerini tetiklediği ortaya konmuş bir gerçektir ancak adrenal bezleri alınmış farelerde yine de bu EKG değişikliklerinin gözlenmesi santral sinir sistemi patolojilerinde kanda katekolamin düzeylerinde meydana gelen belirgin artışın kardiyak patoloji ve EKG değişikliklerinin oluşumu için şart olmadığı ve bu EKG değişikliklerinin tek başına humoral sistem aktivasyonu ile açıklanamayacağını göstermektedir (203).

Bu çalışmada incelediğimiz hastalara ait katekolamin düzeylerini görme şansımız yoktu ancak hastalar takipleri boyunca sempatik sistem aktivasyonuna neden olacak etmenlerden ve ek patolojilerden uzaktı. Ayrıca hipotansiyon ve benzeri nedenlere bağlı olarak dopamin gibi semptomimetik ajan verilen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Bu çalışmada hasta popülasyonumuzda ilk 12 saat için 55,5 ms ve 48 saat sonrası için 44,2 ms ortalama QT dispersiyonu değerleri elde ettik. Genel bilgiler kısmında da belirtildiği gibi QT dispersiyonu için hangi değerlerin normal olduğu konusunda kesin sınırlar bulunmamaktadır. QT dispersiyonunun normal değerleri farklı çalışmalarda 10 ile 71 arasında bulunmuştur. Çocukları da içeren 8455 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada ortalama QT dispersiyonu 11–71 arasında bulunmuştur (7). Bizim çalışmamızda kontrol grubunun ortalama QT dispersiyon değeri 41,9 olarak bulundu ki bu da pek çok çalışmada bulunan değerlerle uyumluydu.

Çalışmamıza dâhil edilen hastalara ait histopatolojik inceleme yapılmamış olmakla birlikte elde ettiğimiz sonuçlara neden olan patolojik süreç daha önce yapılmış olan çalışmalar vasıtasıyla hücresel boyutta incelendiğinde myokarddaki histopatolojik değişikliklerin ışık mikroskopisi altında geniş bir spektruma sahip olduğu, hücrelerin normal görünebildiği gibi iskemik olmayan ve mononükleer hücre

infiltrasyonu içeren nekrotik bölgeler olabildiği, elektron mikroskopisinde ise hemen hemen tüm hücreleri içeren değişikliklerin ışık mikroskopisi normalken bile görülebildiği belirtilmektedir (203,204).

Bu değişikliklerin altında yatan temel fizyopatolojik mekanizma ise şu şekilde özetlenebilmektedir: Semptatik sinir hücrelerinin uçlarından myokard hücrelerine yoğun norepinefrin bombardımanı adenozin 3',5'-siklik fosfat sentezini indüklemekte, bunun sonucunda da kalsiyum kanalları açılmakta, kalsiyumun içeri girişini potasyumun dışarı çıkışı takip etmektedir. Kalsiyum artışı aktin ve myozin filamentlerinin etkileşmesine neden olmaktadır. Sinir ucundan gelen bu bölgesel norepinefrin akışı devam ettiği sürece kalsiyum kanalları açık kalmakta, aktin-myozin etkileşimi geri dönememekte ve bunun sonucu olarak da hücre ölümüne, dolayısıyla da kardiyak enzimlerde yükselmeye varan bir süreç gelişmektedir. İnme hastalarında görülen EKG değişikliklerinden biri olan ve hiperkalemi de görülen sivri T dalgaları ve çalışmamıza konu olan QT dispersiyonunda uzamaya neden olabilecek repolarizasyon anormallikleri bu mekanizmayla açıklanabilmektedir (204, 207).

Nörojenik myokardiyal stunning terimiyle ise hemodinamik bozukluğa yol açabilen ancak sıklıkla geri dönüşlü olan, çoğunlukla EKG değişikliği, aritmiler ve kardiyak biyomarker salınımıyla birlikte görülen nörojenik kardiyak sol ventrikül disfonksiyonu tanımlanmaktadır. Sıklıkla inme hastalarında ve özellikle de sol insuler bölge inmelerinde görülen bu durumda histopatolojik olarak karakteristik peteşiyal tarzda subendokardiyal kanama ve yukarda anlatılan kalsiyum kanallarının sürekli açık kalmasının sonucunda oluşan kontraksiyon band nekrozu görülmekte, kotekolamin blokajının koruyucu olabildiği belirtilmektedir. Bu patofizyolojik mekanizmaya benzer şekilde, yaşlı bayanlarda daha sık görülen ve akut anterior myokard enfarktüsünü taklit eden ancak koroner arter hastalığı olmaksızın genellikle psikolojik strese bağlı olarak gelişen Tako-tsubo sendromunda da yine aşırı kotekolamin salınımının etken olduğu, bu sendromun da yine nörojenik kaynaklı bir kardiyak patoloji olduğu belirtilmektedir (208).

Bizim çalışmamızda ise tüm hastalara hastaneye başvurularından sonraki ilk 96 saat içinde transtorasik ekokardiyografik inceleme yapılmış, ejeksiyon fraksiyonunda azalma olanlar ve sol ventrikülde segmenter duvar hareket kusuru

olanlar koroner arter hastalığı ve primer kardiyak patoloji kesin olarak ekarte edilemeyeceği düşüncesiyle çalışmaya dâhil edilmemiştir. Ancak çalışmadan çıkarılan bu hasta grubunun içinde nörojenik myokardiyal stunningi olan ve koroner arter hastalığı ya da primer kardiyak patolojisi olmadığı halde geçirmekte olduğu inmeye bağlı olarak sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ya da segmenter duvar hareket kusuru olabileceği, hatta bu hastalarda nörojenik myokard hasarının diğerlerinden daha fazla olması nedeniyle QT dispersiyonlarının daha uzun olabileceği ve çalışma sonuçlarını kontrol grubuyla aradaki farkı daha da artırmak suretiyle etkileyebileceği akla gelmektedir. Dolayısıyla inme geçiren ve bilinen koroner arter hastalığı olmayan kişilerde ekokardiyografik incelemede duvar hareket kusuru veya sistolik disfonksiyon görülmesi durumunda koroner arter hastalığıyla ilgili ileri tetkiklerin mümkün olan en kısa sürede yapılıp hastada koroner arter hastalığı yoksa nörojenik myokardiyal hasarın getirebileceği riskler yönünden tetikte olmanın gerekebileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda akut iskemik inme ile başvuran hastaların QT dispersiyon özellikleri incelenmiş olup çalışmaya alınan inme hastalarının semptomlarının başlangıcından itibaren geçen ilk 12 saatlik süre içerisinde çekilen EKG'lerinde düzeltilmiş QT dispersiyonunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun olduğu, ancak 48 saatten sonra çekilen EKG'lerde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark taşımadığı gösterilmiştir. Akut iskemik inmenin düzeltilmiş QT dispersiyonu üzerine etkilerinin zamansal olarak da analiz edildiği bu çalışmada akut inme hastalarında, hastaların semptomlarının başlangıcından itibaren geçen ilk 12 saatlik süre içinde hastaneye başvurdıklarında acil serviste elde edilen EKG'lerde QT dispersiyonunun inme hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun olduğu sonucuna ulaşıldı. Özellikle ilk 12 saatlik sürenin alınmasındaki amaç inmenin ve dolayısıyla beyinde meydana gelen bu patolojinin ilk saatlerinden itibaren kalbe ve QT dispersiyonu üzerine etkisi olup olmadığının tespit edilmesiydi. Literatürde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda genellikle zamansal özellikler üzerinde durulmadığı görülmektedir. Örneğin Lazar ve arkadaşları akut nörolojik olaylarla başvuran hastaların başvuruındaki QT dispersiyonunu incelediklerinde artmış QT dispersiyonunun hastane mortalitesi ve nörolojik olaylarla ve taburculuktaki fonksiyonel sonuçla yakından ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yazarlar bu

çalışmada EKG'lerin başvuruda çekildiğini belirtmiş, ancak inmenin başlangıcından itibaren geçen süreyi net olarak belirtmemişlerdir (209).

Benzer şekilde Sato ve arkadaşları da serebral anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanaması olan 38 hastanın QT dispersiyonlarını, rüptüre olmamış anevrizmalı 30 hastaninkiyile karşılaştırdıklarında başvuru EKG'lerini kullanmış, subaraknoid kanaması olan hastalarda QT dispersiyonunun anlamlı olarak daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Ancak onlar da QT dispersiyonunun zamansal özelliklerine değinmemişlerdir (210). Yine Eckardt ve arkadaşları da unilateral serebral iskemisi olan hastalarda ilk 72 saat içinde sadece 1 EKG alarak insular korteksi içeren inme durumunda QT dispersiyonunun anlamlı olarak uzadığını göstermişler ancak bunun serum kotekolamin düzeyiyle anlamlı bir ilişkiye sahip olmadığını belirtmişlerdir; yaptıkları bu çalışmada inmenin kardiyovasküler sistem üzerine zamansal etkilerini açıkça ortaya koymamışlardır (211). Dolayısıyla bu çalışmada ortaya koymayı hedeflediğimiz sonuçlardan biri de inmenin QT dispersiyonu üzerine zamansal etkileriydi. Bu nedenle hem ilk 12 saatteki başvuru EKG'leri hem de 48–96 saat arasında elde edilmiş EKG'leri incelenerek QT dispersiyonu değerleri karşılaştırıldı. İnmenin QT dispersiyonu üzerine zamansal analizi yönünden bu çalışmayla benzerlik gösteren bir çalışmada Afşar ve arkadaşları öncesinde hiçbir kardiyovasküler problemi ve diyabeti olmayan 36 akut inme (intrakraniyal kanama dâhil) hastasının 24 ve 72 saat EKG'lerinden elde edilen QT dispersiyonunu 19 kişilik kontrol grubuyla kıyaslamış, inme grubunda çalışmamızdan elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiş, ilk 24 saatte inme grubunda anlamlı QT dispersiyon uzaması olduğu, ancak 72 saatten sonra değerlerin azalarak kontrol grubuna yaklaştığı gösterilmiştir (212). Bu çalışmadan farklı olarak intrakraniyal kanamaları dahil etmeyip sadece iskemik inme hastalarıyla yaptığımız çalışmamızda ilk 12 saat EKG'lerinde QT dispersiyonunun akut inme grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun olduğu kaydedildi. Benzer şekilde 48 saat sonrası EKG'lerde inme grubunun QT dispersiyonunun azalarak kontrol grubundan farksız hale geldiği görüldü. Dolayısıyla zaman içerisinde inme hastalarının QT dispersiyonunun azalarak normale döndüğü ve inmenin erken dönemlerinin aritmiler yönünden daha yüksek riskli olabileceği düşünüldü. Ancak bizim çalışmamızda Afşar ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak hastalardan

semptomlarının başlangıcından itibaren 48–96 saat arasında süre geçtikten sonra elde edilen EKG’lerde diyabeti olan iskemik inme grubunda ilk 12 saat EKG’lerine göre azalma olmakla birlikte halen QT dispersiyonundaki anlamlı uzunluğun devam ettiği tespit edildi. Ayrıca Afşar ve arkadaşlarının bu çalışmasında lezyon boyutu büyük olan hastalarda küçük olanlara göre 24 saatlik EKG’de QT dispersiyonu anlamlı olarak uzunken 72 saat EKG’lerinde bu farkın ortadan kalktığı gösterilmiştir. Biz çalışmamızda hastaların lezyon boyutunu kullanılan verilerin arasına dâhil etmedik. Lezyon lokalizasyonunun QT dispersiyonu üzerindeki etkilerini incelediklerindeyse yine bizim çalışmamızdan farklı olarak 24 saat EKG’lerinde anlamlı bir fark bulamamışlar ancak 72 saat EKG’lerinde sağ tarafta lezyonu olan hastaların düzeltilmiş QT dispersiyonlarının sol tarafta lezyonu olan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun olduğunu ortaya koymuşlardır. Biz ise çalışmamızda inme grubunda sağ ve sol beyin lezyonları olan hastalardan elde edilen EKG’lerden elde edilen düzeltilmiş QTdispersiyonlarını karşılaştırdığımızda beyninin sol tarafında lezyon bulunan hastaların sağ tarafta lezyon bulunanlara göre hem ilk 12 hem de 48 saat sonrası QTcd’lerinin anlamlı olarak daha uzun olduğunu tespit ettik. Bu sonucun diyabetik olmayan inme hastalarında diyabetik olanlara göre daha belirgin olduğunu, diyabetik hastalarda lezyon lokalizasyonunun QT dispersiyonuna anlamlı etkisi olmadığını tespit ettik. Elde ettiğimiz sonuçlardan özellikle sol taraf lezyonlarının QT dispersiyonunda daha belirgin uzamaya neden olduğu sonucu aslında Afşar ve arkadaşlarının olduğu kadar diğer bazı çalışmalardan da farklılık göstermekteydi. Örneğin Lane ve arkadaşları sağ hemisfer lezyonlarına bağlı olarak azalmış parasempatik aktivitenin muhtemelen resiprokal olarak artmış sempatik aktiviteye neden olduğunu ve sağ beyin lezyonlarında daha fazla oranda supraventriküler taşikardi görüldüğünü ileri sürmüşlerdir (213). Aynı çalışmada yazarlar supraventriküler aritmilerle sağ taraf lezyonlarının daha yakından ilgili olduğunu bunun da parasempatik aktivitenin atriyumlarda, sempatik aktivitenin ventriküllerde dominant olmasıyla bağlantılı olarak unilateral inmenin temel olarak parasempatik yoldan etki ederek supraventriküler aritmilere neden olmasıyla ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Lane ve arkadaşları sol taraflı lezyonların ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu bilgisinden da bahsetmişlerdir ki bu da çalışmamızla uyumlu bir veridir(213).

Ancak Tokgözoğlu ve arkadaşları inme lokalizasyonu ile kardiyak otonomik balans ve ani ölümü inceledikleri çalışmalarında her iki hemisferdeki inmenin otonomik mekanizmalarda değişikliğe neden olarak kardiyak patolojilere ve ani ölüme neden olduğunu belirtmişler, kendi çalışmalarında elde ettikleri sonuçların ise özellikle sağ insula lezyonlarının kalp hızı değişkenliğinde(HRV) azalma ve ani ölümle ilişkili olduğunu ortaya koyduğunu ileri sürmüşlerdir (214). Tokgözoğlu ve arkadaşlarının sonuçları Oppenheimer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaların sonucunda insular korteksin ani ölümdaki rolünü işaret ettikleri çalışmalarıyla uyumludur (215–217).

Bununla birlikte Algra ve arkadaşları ise NASCET(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) çalışması verilerini kullanarak 2885 hastayla yaptıkları çalışmalarında beynin sol tarafında iskemik inme lezyonu olan hastaların daha yüksek ani ölüm riskine sahip olduklarını ancak bu riskin sağ hemisferik inmelerde mevcut olmadığını belirtmişler hatta sol hemisfer lezyonu olan inme hastalarına mortaliteyi azaltmak amacıyla beta-blokör ajan verilmesinin anlamlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (218).

Bizim çalışmamızda sol hemisfer lezyonu olan hastalarda QT dispersiyonunun sağ hemisfer lezyonu olanlardan daha uzun bulunması da Algra ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlarla uyumludur.

NOMAS (Northern Manhattan Study) çalışmasında ise sağ-sol frontal, temporal, veya insular inme ve ölümcül kardiyak olaylar arasında anlamlı ilişki bulunamamış ancak pariyetal lob infarktlarının kardiyak olaylar ve ölümün bağımsız prediktörü olduğu ortaya koyulmuştur (219). NOMAS çalışmasında ortaya çıkan sonuçlardan çalışmamızı yakından ilgilendireni ise “sol” pariyetal lobu içine alan infarktların daha yüksek kardiyak olay riskiyle ilişkili olduğu, kardiyak ölüm tehlike oranının (*hazard ratio*) 4,45 olduğu ancak infarkt boyutu değerlendirmeye alındığında ise aynı riskin sağ pariyetal lob infarktlarından sonra da geçerli olduğudur. Çünkü biz çalışmamızda infarkt boyutuyla ilgili yeterli verimiz olmadığı için bunu veri analizimizin içinde değerlendirmeye alamadık. Infarkt boyutunu değerlendirmeye dâhil edebilseydik belki de sol hemisfer lezyonu olan hastaların QT dispersiyonu sağ hemisfer lezyonu olanlardan daha uzun olduğu sonucuna ulaşamayabilirdik. Ancak bizim çalışmamızın sonucunda ortaya çıkan sonuçlardan

bu konuyla ilgili belki de en dikkate değer olanı diyabetik hastalarda infarktın sağ veya sol hemisferde olmasının QT dispersiyonu üzerine anlamlı bir etki oluşturmadığıydı. Bunun da diyabetik hastalarda infarkt boyutundaki farklılık yahut da diyabetin etkilerinin lezyon lokalizasyonunun etkilerini maskeleyesine bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünöldü. Son olarak bu konuyla ilgili çalışmalardan Fink ve arkadaşlarının yaptıkları, üç prospektif akut inme çalışmasının verileri kullanarak 2008 yılında yayınlanan bir meta analizde ise, inmenin sağ veya sol hemisferde olmasının fonksiyonel sonuç ya da 90 günlük mortalite ve kardiyak olaylar üzerine herhangi bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşölmüştür. Dolayısıyla akut inmede hemisferik lateralizasyonun kardiyak etkileri halen nörokardiyolojinin netlik kazanmamış ve başka çalışmalara ihtiyaç duyan bir konusudur.

Diyabetin inme için bir risk faktörü olduğu ve inme sonrası mortaliteyi artırdığı bilinen bir gerçektir (173, 180, 187–191,220). Dolayısıyla diyabeti inmeden ayrı tutmak günlük klinik uygulamalar için pek mümkün olamamaktadır. Tip II diyabet sıklığının da yaşlı popülasyonda daha fazla olduğu ve inme prevalansının yaşla artığı göz önüne alındığında kardiyovasküler sistemle yakından ilişkili diyabetin de inmeyle birlikte olaya katılması durumunda QT dispersiyonunun ve dolayısıyla ani ölüm riskinin bu durumdan nasıl etkileneceği sorusu akla gelmektedir (221,222). Bu nedenle çalışmamızda inme grubu, yaş, cinsiyet, HT, HL, sigara öyküsü, kardiyak fonksiyonlar yönünden aralarında fark olmayan diyabetik ve diyabetik olmayan iki alt gruba ayrılmış ve bunların ilk 12 saatteki ve 48 saatten sonraki düzeltilmiş QT dispersiyonları karşılaştırılmıştır.

Diyabetik inme hastalarında diyabetik olmayanlara göre ve zamansal olarak diyabetin QT dispersiyonu üzerine olan etkisini incelediğimiz bu çalışmada diyabetin kalbi farklı yönlerden etkileyerek morbidite ve mortaliteyi artırdığı, diyabetik hastalarda en önemli ölüm sebeplerinden birinin kardivasküler olaylar olduğu bilinen bir gerçektir. Diyabeti olmayan kişilerle kıyaslandığında diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalık riski yaklaşık 3 kat daha fazladır (223).

Bu çalışmada da inme grubunun %36'sı ve kontrol grubunun da %41'i diyabetli hastalardan oluşmaktaydı ve bu hastaların tümünde tip 2 diyabet bulunmaktaydı. Buradan yola çıkarak hem inmenin kendisinin hem de diyabetin

çalışma sonuçlarını etkileyeceği gerçeğiyle inme grubu diyabetik ve diyabetik olmayan iki alt gruba ayrıldı. Diyabetin çalışmamızın sonuçlarını etkileyeceğini diyabetin kalbe olan etkilerine daha yakından bakarak tartışmaya çalışacak olursak ilk önce diyabetin kalp yönünden ne anlama geldiğini ortaya koymak gerekmektedir. Örneğin olaya koroner arter hastalığı yönünden bakıldığında görülmektedir ki tip 2 diyabetli olup daha önce myokard infarktüsü geçirmemiş olan hastalarda myokard enfarktüsü geçirme ve koroner olaylara bağlı ölüm riskinin daha önce myokard infarktüsü geçirmiş olanlarla aynı olduğu gösterilmiş, bu nedenle de diyabetli hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerine yaklaşımın daha önce myokard infarktüsü geçirmiş hastalardakinden farksız olması gerektiği belirtilmiştir (126). Çalışmamızda geçirilmiş myokard enfarktüsü hikâyesinin varlığı dışlama kriteri olarak kabul edildi ve çalışmamıza dâhil edilen diyabetik hastaların tümü hikâye, fizik muayene, EKG, transtorasik ekokardiyografi ve bazılarında da son 5 yıl içinde yapılmış olan koroner anjiyografi gibi tetkiklerle koroner arter hastalığına sahip olmadıkları ortaya konmuştu ancak diyabeti koroner arter hastalığından tamamen sıyrıp ayrı bir noktaya koymak mümkün görünmemektedir. Bu noktada bizim çalışmamızda incelemeyi planladığımız diyabetin inmenin üstüne bindiğinde ortaya çıkan mortalite riskinin aslında tam anlamıyla değerlendirilmesini etkileyebilecek bir diğer faktörün de inme sürecinde daha önce iskemi yaratmadığı için göz ardı edilen aterosklerotik plaklara bağlı gelişebilecek mortalitenin de bu duruma etkisidir.

Diyabetin koroner arter hastalığıyla olan yakın ilişkisinin yanında bir de koroner arter hastalığından bağımsız olarak oluşturduğu kardiyak etkileri bulunmaktadır ki bu çalışmaya koroner arter hastalığı olan hastalar dâhil edilmediği için diyabetin koroner arter hastalığı olmaksızın oluşturduğu kardiyak etki profili çalışmamızı daha yakından ilgilendirmektedir. Bunların en dikkat çekicilerinden biri olan diyabetik kardiyomyopatide aterosklerotik süreçten bağımsız olarak ventriküler fonksiyon bozukluğu gelişmektedir ve bu durum koroner arter hastalığı ve hipertansiyondan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır (224).

Örneğin Nichols ve arkadaşlarının yaptığı geniş retrospektif bir kohort çalışmada kalp yetmezliği olmayan 8231 tip 2 diyabetli hasta ve bunlarla yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 8845 kontrol olgusu 6 yıl boyunca konjestif kalp yetmezliği yönünden takip edilmiş kalp yetmezliği insidans hızı 1000 insan-yıl

başına tip 2 diyabetiklerde 30.9, diyabetik olmayanlarda 12,4 bulunmuş, hız oranı 2,5 olarak belirlenmiştir. 45 yaşın altında ise fark daha belirgin olup konjestif kalp yetmezliği insidans hızı diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre 11 kat fazla bulunmuştur (225).

Framingham Kalp Çalışmasından elde edilen sonuçlara göre ise yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, obesite ve koroner arter hastalığı yönünden gerekli eşleştirme yapıldıktan sonra 35–64 yaş arası erkeklerde diyabet varlığı kronik kalp yetmezliği riskini 4 kat, 65 yaş ve üstü erkeklerde ise 2 kat artırmaktadır. Kadınlarda ise durum daha riskli olup aynı yaş grupları için sırasıyla 8 ve 4 kat risk artışı tespit edilmiştir (226). Biz de çalışmamızda Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin klavuz önerileri doğrultusunda transtorasik ekokardiyografik incelemede ejeksiyon fraksiyonu %54 ve altında olan hastaları sol ventrikül sistolik fonksiyonunda azalma olması nedeniyle çalışmamıza dâhil etmedik (227).

Diyabetik hastalarda görülen otonomik nöropati EKG'de QT değişikliklerini etkileyen önemli bir faktördür (158). Diyabetik hastalarda görülen ve diyabetin koroner arter hastalığı veya kardiyomyopati gibi etkilerinin oluşturduğu ikincil sonuçlardan bağımsız olarak ortaya çıkan kardiyak etkilerini ve EKG değişikliklerini açıklayan ve bu nedenle de bizim çalışmamızla belki de en yakından ilgili komplikasyonlarından olan diyabetik otonomik nöropati diyabetik hastalarda mortaliteyi artırmakta ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkiler oluşturmaktadır (228). Otonom sinir sistemi tüm organları inerve ettiği için diyabetik otonomik nöropati bir veya daha fazla organ sisteminin disfonksiyonuyla karakterizedir (229). Diyabetik otonomik nöropatinin klinik olarak semptom oluşturmaması diyabetin ortaya çıkışından yıllar sonra olabilmektedir ancak subklinik otonomik disfonksiyon diyabet tanısı konduktan 1–2 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir (230).

Bu çalışmada diyabetik hastaların diyabet tanısı almalarından akut inme yaşamalarına kadar geçen sürelerle ilgili geçmiş medikal hikâyeden daha ileri boyutta net veriler bulunmamakla birlikte bu konuyla ilgili ulaşılabilen verisi olan hastaların %86'sında 2 yıldan daha uzun bir süredir diyabet mevcudiyeti tespit edildi (ortalama süre 4,8 yıl).

Kardiyovasküler otonomik nöropati diyabetik otonomik nöropatinin klinik olarak en önemli ve üzerinde en çok çalışılmış olanıdır (228). Diyabetik ononomik nöropati sıklığıyla ilgili olarak yapılan farklı çalışmalarda oldukça değişken sonuçlar elde edilmiş olup bu patolojinin kesinleştirilmiş standart bir tanımının olmaması, farklı teşhis metodları gibi nedenlerle %7,7 ile %90 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (144,231). Çalışmamızda hastalara otonomik nöropatiyi ortaya koymaya yönelik herhangi bir test yapılmamıştı ve bu nedenle otonomik nöropati sıklığıyla ilgili verimiz bulunmamaktaydı ancak otonomik nöropatisi olan hastaların ayırte edilmesinin çalışma sonuçlarını etkileyebileceği akla gelmektedir.

Akut iskemik inme hastalarından diyabetik olanların ilk 12 saatlik QT dispersiyonları diyabetik olmayan hastalarla kıyaslandığında diyabetik olmayanlara göre anlamlı olarak daha uzun QT dispersiyonuna sahip oldukları ve bu durumun inme semptomlarının başlangıcından 48–96 saat sonra da devam ettiği bu çalışmanın sonuçlarından biridir. Bu noktada çalışmamızın kuruluş ve sonuçlarını diğer klinik çalışmalardan ayıran bulgu diyabetik inme hastalarının QT dispersiyonundaki anlamlı uzunluğun diyabetik olmayan inme hastalarında olduğu gibi hiperakut dönemden uzaklaştıkça azalma gösterdiği ancak yine de 48–96 saat arası dönemde de kontrol grubundan anlamlı olarak uzun kaldığıdır. Bu da diyabetik inme hastalarında ventrikül repolarizasyonundaki homojenite kaybının daha uzun sürdüğü ve bu hasta grubunun diyabetik olmayan gruba göre daha uzun süre malign ventriküler aritmi riski taşıdığı anlamına gelmektedir. İskemik inmenin akut fazında fizyolojik parametrelerin yakın takibi ve monitörizasyonun verilen bakımın kalitesini artırdığı, komplikasyonların daha erken fark edilip düzeltilmesine olanak sağladığı bilinmekte ve bu sayede ilk iskemik inmede hastaneden çıkışta iyi sonuç elde etme olasılığını 2,5 kata kadar artırabildiği gösterilmiştir çünkü iskemik inmenin akut döneminde, artmış vücut sıcaklığı, hipoksi, kan basıncında ani artış ve azalmalar ve kardiyak aritmilerin mortaliteye katkısı olduğu bilinmektedir (232). Dolayısıyla çalışmamızın sonuçları diyabetik inme hastalarının daha uzun süre monitörizasyonunun mortalitenin azaltılmasına olumlu yönde katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada incelediğimiz bir diğer konu da sol ventrikül hipertrofisinin diyabetik ve diyabetik olmayan inme grubunda QT dispersiyonu üzerine olan etkileriydi. Ekokardiyografik olarak ortaya konmuş sol ventrikül hipertrofisi olan

hastalarda normal kişilere veya sol ventrikül hipertrofisi olmayan hipertansif hastalara kıyasla ventrikül aritmisi sıklığı artmaktadır (233,234). Hatta Andren ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipertansiyon öyküsü olmasa bile sol ventrikül hipertrofisi mevcudiyetinin ventriküler aritmi riskinde artışla birlikte olduğu gösterilmiştir (235). Bununla birlikte sol ventrikül hipertrofisi elektrokardiyografik olarak ortaya konmuş hastalarda kardiyovasküler mortalitede 8 kat artış olduğu buna ek olarak EKG’de repolarizasyon anormalliği olması durumunda bu riskin iki kat daha fazla arttığı gösterilmiştir (236). Perkiomaki JS ve arkadaşları hipertansif erkeklerde sol ventrikül hipertrofisinin ventrikül repolarizasyonunun erken fazında inhomojeniteye neden olarak reentran ventriküler taşiaritmilere neden olduğunu göstermişlerdir (237).

Sol ventrikül hipertrofisinin iskeminin yanı sıra bölgesel fibrozis alanları oluşumu nedeniyle myokardda elektriksel uyarının homojen yayılımını ve repolarizasyon sürecini etkileyerek ölümcül olabilen ventriküler aritmilere neden olduğu ve sol ventrikül hipertrofisinde görülen bu fibrozis oluşumunun aslında belki de ventriküler aritmi gelişiminin temel nedeni olduğu ileri sürülmektedir (238,239). Hipertrofiye uğramış hücre membranındaki repolarizasyon yavaşlaması EKG’de karşımıza QT intervalinde uzama olarak çıkmakta, hipertrofi ve fibroze bağlı olarak myokard içi repolarizasyon zamanı değişkenliği ve buna bağlı olarak ortaya çıkan reentri mekanizması gelişmesine, en nihayetinde de ventriküler aritmi oluşumuna neden olmaktadır (240,241). Hipertrofiye uğramış myokardial hücre membranında meydana gelen değişiklikler sonucunda aksiyon potansiyeli süresinde meydana gelen uzamanın sol ventrikül hipertrofisine bağlı gelişen ölümcül aritmilerin oluşumunda etkin rol oynadığı, aksiyon potansiyeli süresindeki değişkenlik artışının EKG’ye artmış QT dispersiyonu olarak yansıdığı gösterilmiştir (242–244).

Ventriküler artimi ve ani ölüm gelişmesi riskinin bir belirtici olarak düşünülen QT dispersiyonu hipertrofik kardiyomyopatide arttığı gibi hipertansiyona veya herhangi bir sebebe bağlı sol ventrikül hipertrofisinde de artmaktadır (87,89). Hipertansif hastalarda sol ventrikül kitle indeksindeki artışla uyumlu olan QT dispersiyonundaki bu artış, antihipertansif tedaviyle gerileyebilmektedir (245,246).

Bizim çalışmamızda da hem diyabetik hem de diyabetik olmayan iskemik inme grubunda sol ventrikül hipertrofisi olan hastaların hipertrofisi olmayan

hastalara göre düzeltilmiş QT dispersiyon sürelerinin hem ilk 12 hem de 48–96 saat EKG’lerinde anlamlı olarak daha uzun olduğu tespit edildi. Bu sonuç daha önce literatürde sol ventrikül hipertrofisinin QT dispersiyonu üzerine etkisiyle ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu (91,237,245,246).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Akut iskemik inme ciddi morbidite ve mortalite riski olan, kişi ve toplum sağlığını tehdit eden ve sıklığı giderek artan bir patoloji olup bu hastaların mortalite risk tahmininde kullanılabilecek ve ventrikül repolarizasyonunun homojenite bozukluğunun bir göstergesi olarak kabul edilen QT dispersiyonu inmenin erken saatlerinden itibaren, yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sol ventrikül hipertrofisi, sigara öyküsü yönlerinden eşleştirilmiş bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik klinik takip süresince giderek azalmakta ve 48 saatten sonra kontrol grubuyla benzer düzeylere gerilemektedir. Bu nedenle inmenin erken döneminin ventriküler aritmiler yönünden daha riskli olduğu düşünülebilir ve bu konuyla ilgili çalışmalar mortalitenin azaltılması yönünden aydınlatıcı olacaktır. İnmenin diyabetle birlikte olması QT dispersiyonu değerlerini daha da artırmakta, ek olarak sol hemisferik lezyonu, sol ventrikül hipertrofisi olan iskemik inme hastalarında QT dispersiyonunun anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir. Diyabet akut iskemik inmede QT dispersiyonunda daha uzun süre ve daha fazla uzamaya neden olmaktadır. Benzer durum sol ventrikül hipertrofisi ve lezyonun sol hemisferde oluşu için de geçerlidir. Dolayısıyla özellikle diyabeti olan hastalarda sol hemisferde oluşan iskemiye bağlı inme geliştiği zaman özellikle ventriküler kaynaklı aritmiler yönünden daha uzun süre monitorizasyon ve yoğun bakım takibinde bu duruma önem verilmesinin gerekliliği akla gelmektedir. Bununla birlikte inmenin ilk saatlerinde vantriküler aritmi ve ani ölüm riskinin ilerleyen saatlere göre daha yüksek olabileceği düşüncesiyle QT dispersiyonunun tedavi sürecindeki zamansal değişimi, özellikle diyabetik inme hastalarında QT dispersiyonunun inme hastaları içinde ani ölüm yönünden yüksek riskli olanların belirlenmesinde bir tarama testi olarak kullanılıp kullanılamayacağı, inmede hemisferik lateralizasyonun QT dispersiyonu üzerine etkileri ve akut iskemik inme hasta grubunda uygun vakalarda özellikle hastaneye başvurudan sonraki erken dönemde beta-blokör kullanımının faydaları üzerine yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. The World health report 2004. Annex Table 2: Deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2002. Geneva: World Health Organization. 2004.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342–347.
3. Hankey GJ. Stroke. How large a public health problem and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 1999;56: 748–754.
4. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics — 2008 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2008.
5. Mirvis DM, Ary LG. Electrocardiography. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (editors) Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8. Baskı, Philadelphia. Saunders Elsevier. 2008: 149–193.
6. Cosentino F, Ryden L, Francia P. Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW (editors). The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 1. Baskı, Oxford: Blackwell Publishing, 2006: 301–331.
7. Malik, M, Batchvarov, VN. Measurement, interpretation, and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1749.
8. Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Editors). Cerebrovascular Disease. Principles of Neurology. 8. Baskı ABD: Mc Graw Hill Co. 2005: 821–924.
9. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, No:72 İzmir, 1993:1- 446.
10. Report of the Stroke Progress Review Group. Bethesda, Maryland, USA: National Institute of Neurological Disorders and Stroke; 2002
11. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE ve ark. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;366:1773–1783.
12. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B ve ark. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2: 89–98.
13. Ralph L. Patogenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease. Rowland PL. Merritt's Neurology. Tenth Edition. 2000;35: 217–274.
14. Kumral E, Balkır K. İnme Epidemiyolojisi. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2002;4: 38–47.

15. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, ve ark. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337:1521–1526.
16. Gilroy J. Cerebrovascular Disease. In *Basic Neurology*. 3rd ed. USA: Mc Graw Hill Co, 2000; 225–277.
17. Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory Mediators and Stroke: New Opportunities for Novel Thearapeutics. *J Cereb Blood Flow*. 1999; 19: 819–843.
18. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE and the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24: 35–41.
19. Kumral E. Akut İskemik İnmede Erken Dönem Yaklaşım ve Komplikasyonlar. Kumral E. Akut İskemik İnme. 2003; 2–3: 23–54.
20. Togay Işı kay C, Mutluer N. Strok Komplikasyonları. Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar. 2002; 21: 313–328.
21. Torvik A, Swirland A, Lindboe CF. Pathogenesis of carotid thrombosis. *Stroke* 1989; 20: 1477–1483.
22. Yatsu FM. Atherogenesis and stroke. Barnett HJM ve ark. *Stroke*. Churchill Livingstone, New York. 1986; 2: 45–46.
23. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzaurin C ve ark. The prevalance of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N. Engl. J. Med*. 1992; 326: 221–225.
24. Broderick JP. Heart disease and stroke (review). *Heart Disease and Stroke*. 1993; 2: 355–59.
25. Di Pasquale G, Pozatti A: Heart disease and stroke in prevention of ischemic stroke edt by C Fieschi, M Fisher, Martin Dunitz Ltd. London 2000; 27–50.
26. Toole JF: Cardiac causes for stroke in cerebrovascular disease.4 th edition Rover Pres. New York – 1990: 224–229.
27. Arboix A, Marti- Vizalta JL, Pujal J, Sanz M. Lacuner infarct and nuclear magnetic resonance. *Eur. Neurol*.1990;30: 47–51.
28. Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, Henriques I, Melle GV. Stroke subtypes and hypertension. Primary hemarrhage vs infarction, large vs smallartery disease. *Arch. Neurol*.1996; 53: 265–269.
29. Bogousslavsky, Van Melle G, Regli, F. The Lausanne Stroke Registry. Analysis of 1000 censecutive patients with stroke. *Stroke*. 1988; 19: 1083–1092.
30. Kumral E, Özkaya B, Özkaya A. The Ege Stroke Registry: A hospital based study in the Aegean Region, İzmir, Turkey. *Cerebrovascular Dis*. 1988; 8: 278–288.

31. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: Incidence, recurrence, and long term survival in ischemic stroke subtypes: A population based study. *Stroke*. December 1,2001; 32 (12) : 2735–2740.
32. Kristensen B, Malm J, Carlberg B ve ark. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke*. 1997; 28: 1702–1709.
33. Kittner SJ, Stern BJ, Vozniak M, ve ark. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore – Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998; 50(4): 890–894.
34. Chan MT, Nadareishvili ZG, Norris JW. Diagnostic strategies in young patients with ischemic stroke in Canada. *Can J Neurol Sci*.2000; 27: 120–124.
35. Kwon SU, Kim JS, Lee JH, Lee MC. Ischemic stroke in Korean Young Adults. *Acta Neurol Scand*. 2000; 101: 19–24.
36. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, ve ark. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German Stroke Data Bank. *Stroke* 2001; 32: 2559–2566.
37. Men S. Görüntüleme. Kutluk K. İskemik İnme. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 95–136.
38. Allen CMC. Clinical diagnosis of the acute stroke syndrome. *Q J Med* 1983; 52: 515–523.
39. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, ve ark. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981–1986. I. Methodology, demography and incidence cases of first-ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51: 1373–1380.
40. Balarajan R.Ethnicity and variations in the nations health. *Helth Trends*. 1995–1996; 27(4): 114–119.
41. Zuber M, Mas JL: Epidemiologie des accidents vasculires cerebraux. *Rev Neurol* 1992; 148: 245–255.
42. Bonita R,Steward A,Beaglehole R, International trends in stroke mortality:1970 - 1985.*Stroke*. 1990;21: 989–992.
43. Kumral E, Kumral K: İnme Risk Faktörleri. *Nöropsikiatri Arşivi* 1985; 28: 55–58.
44. Kuller LH: Incidence Rates of Strokes of in the 80 s. The end of the Decline in Stroke (Editorial). *Stroke*. 1989; 20: 841–843.

45. Thorvaldsen P, Aspuld K, Kuulasma K ve ark. Stroke incidence, case fatality and mortality in the WHO Monica Project. *Stroke*. 1995; 26: 361–367.
46. Wolfe CDA, Rudd AG, Howard R, ve ark. Incidence and case fatality rates of stroke subtypes in a multiethnic population: the South London Stroke Register. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2002; 72: 211–216.
47. Oğuz Y, Serebrovasküler Hastalıklar: Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y: Nöroloji Ders Kitabı. 4. Baskı, Ankara 2000: 183–218.
48. Oğul E. Beyin damar hastalıkları. Oğul E. Klinik Nöroloji. 2002;1: 1–277
49. Balkan S. Serebral Vasküler Anatomi. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2002;1: 1–14.
50. <http://www.strokecenter.org> (erişim tarihi: 09.04.2009, çevirimiçi)
51. Goldstein LB. Prevention and management of stroke. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (editors) Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8. Baskı, Philadelphia. Saunders Elsevier. 2008: 1515–1522.
52. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, ve ark. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1781–1787.
53. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, ve ark. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007; 38(5): 1655–1711.
54. Nedeltchev K, Brekenfeld C, Remonda L, ve ark. Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke: preliminary results. *Radiology*. 2005; 237: 1029–1037.
55. Jovin TG, Gupta R, Uchino K, ve ark. Emergent stenting of extracranial internal carotid artery occlusion in acute stroke has a high revascularization rate. *Stroke*. 2005; 36: 2426–2430.

56. Brekenfeld C, Remonda L, Nedeltchev K, ve ark. Endovascular neuroradiological treatment of acute ischemic stroke: techniques and results in 350 patients. *Neurol Res.* 2005; 27(suppl 1):29–35.
57. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, ve ark. MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke.* 2005; 36: 1432–1438.
58. Biler J, Love BB. Vascular diseases of the nervous system. ischemic cerebrovascular disease. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (editors). *Neurology in Clinical Practice.* 4. Baskı, Philadelphia: Elsevier. 2004: 1197–1267.
59. Spittel PC, Holmes Jr DR. Cerebrovascular disease and carotid stenting. Joseph G. Murphy, Margaret A. Lloyd (editors). *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook.* 3.Baskı, Kanada: Mayo Clinic Scientific Press. 2007: 595–599.
60. Goldstein DS. The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke.* 1979; 10(3): 253–259.
61. Hachinski VC, The clinical problem of brain and heart. *Stroke.* 1993; 24(12 Suppl): I1–2; discussion I10–2.
62. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, ve ark. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of diabetic autonomic neuropathy. *J Auton Nerv. Sys.* 1988; 23(2):143–153.
63. Glancy JM, Garrat CJ, Woods KI. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet.* 1995; 345: 945–948.
64. Barr CS, Naas A, Lang CC, ve ark. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet.* 1994; 343: 327–329.
65. <http://www.merck.com> (erişim tarihi:09.04.2009, çevirimiçi)
66. Day CP, McComb LM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J.* 1990; 63: 342– 344.
67. Han J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res.* 1964;14: 44.
68. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II: the role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res.* 1976; 39: 168 –177.

69. Kuo C-S, Munakata K, Reddy P, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation*. 1983; 67: 1356–1367.
70. Campbell RWF, Gardiner P, Amos PA. Measurement of the QT interval. *Eur Heart J*. 1985; 6: 81–83.
71. Cowan JC, Yusoff K, Moore M. Importance of lead selection in QT interval measurement-Higham PD, Hilton CJ, Aitcheson DA. QT dispersion does reflect regional variation in ventricular recovery. *Circulation*. 1992; 86: 392.
72. Pye MP, Cobbe SM. Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 1992; 26: 740–750.
73. Zaidi M, Robert A, Fesler R, Derwael C, Brohet C. Dispersion of ventricular repolarization: a marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Heart*. 1997; 78: 371–375.
74. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decisionmaking? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996; 7: 777–784.
75. Goldner B, Brandspiegel HZ, Horwitz L, Jadonath R, Cohen T. Utility of QT dispersion combined with the signal-averaged electrocardiogram in detecting patients susceptible to ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 1192–1194.
76. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1998; 97: 467.
77. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, et al. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians. The Strong Heart Study. *Circulation*. 2000; 101: 61.
78. Savelieva I, Camm AJ, Malik M. Gender-specific differences on QT dispersion measured in 1100 healthy subjects (abstract). *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999; 22: 885.
79. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation*. 1998 Nov 17; 98(20):2160–2167.
80. Glancy JM, Garrat CJ, de Bono DP. Dynamics of QT dispersion during myocardial infarction and ischemia. *Int J Cardiol*. 1996; 57: 55.

81. Sporton SC, Taggart P, Sutton PM, Walker JM, Hardman SM. Acute ischemia: a dynamic influence on QT dispersion. *Lancet*. 1997; 349:306.
82. Yap YG, Yi G, Guo XH, ve ark. Dynamic changes of QT dispersion and Its relationship with clinical variables and arrhythmic events after myocardial infarction (abstract). *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:107A.
83. Bennemeier H, Hartmann F, Giannitsis E, ve ark. Effects of primary angioplasty on the course of QT dispersion after myocardial infarction and its association with infarct size (abstract). *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999; 22: A19.
84. Zaidi M, Robert A, Fesler R, ve ark. Dispersion of ventricular repolarization in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1997; 18: 1129.
85. Bonnar CE, Davie AP, Caruana L, ve ark. QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta-blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart* 1999; 81: 297.
86. Yap, YG, Yi, G, Aytemir, K, ve ark. Comprehensive assessment of QT dispersion in various at risk groups including acute myocardial infarction, unstable angina, hypertrophic cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, and healthy controls (abstract). *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999; 22: A38.
87. Yi G; Elliott P; McKenna WJ, ve ark. QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998 Dec 15; 82(12): 1514–1519.
88. Calo L, Sciarra L, Sabina F, ve ark. QT dispersion and late potentials in hypertrophic cardiomyopathy (abstract). *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 59A.
89. Ichkhan K; Molnar J; Somberg J Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am J Cardiol*. 1997 Feb 15; 79(4): 508–511.
90. Mayet J, Shahi M, McGrath K, ve ark. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension*. 1996; 28: 791.
91. Karpanou EA; Vyssoulis GP; Psychogios A, ve ark. Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension *Am Heart J*. 1998 Nov; 136(5): 765–768.

92. Tomiyama H, Doba N, Fu Y, ve ark. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in borderline and mild hypertension: Their evolution and regression. *Am J Hypertens*. 1998; 11: 286.
93. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation*. 1994; 89: 1681.
94. Moreno FL, Villanueva T, Karagounis LA, Anderson JL. Reduction of QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. TEAM-2 Study Investigators. *Circulation*. 1994; 90: 94.
95. Kelly RF, Parillo JE, Hollenberg, SM. Effect of coronary angioplasty on QT dispersion. *Am Heart J*. 1997; 134:399.
96. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UK, ve ark. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 44.
97. Schneider CA, Voth E, Baer FM, ve ark. QT dispersion is determined by the extent of viable myocardium in patients with chronic Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 1997; 96: 3913.
98. Brooksby P, Robinson PJ, Segal R, ve ark. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. ELITE study group [letter]. *Lancet*. 1999; 354:395.
99. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ. Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality, *American Journal of Kidney Diseases*. 2002; 39: 834–842.
100. Naas AA, Davidson NC, Thompson C, ve ark. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes: a cohort study. 1998; *BMJ* 316:745–746.
101. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, ve ark. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1216.

102. Moss AJ. Drugs that prolong the QT interval: Regulatory and QT measurement issues from the United States and European perspectives. *Ann Noninvas Electrocardiol.* 1999; 4: 255.
103. Cui G, Sager PT, Singh BN, Sen L. Different effects of amiodarone and quinidine on the homogeneity of myocardial refractoriness in patients with intraventricular conduction delay. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 1998; 3: 201.
104. Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, ve ark. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation.* 1992; 86: 1376.
105. Day CP, McComb JM, Mathews J, Campbell RW. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 423.
106. Cui G, Sen L, Sager P, ve ark. Effects of amiodarone, sotalol, and sotalol on QT dispersion. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 896.
107. Influence of amiodarone on QT dispersion in patients with life-threatening ventricular arrhythmias and clinical outcome. *Int J Cardiol.* 1997; 60: 289.
108. Grimm W, Steder U, Menz V, Hoffman J, Maisch B. Effect of amiodarone on QT dispersion in the 12-lead standard electrocardiogram and its significance for subsequent arrhythmic events. *Clin Cardiol.* 1997; 20: 107.
109. van de Loo A, Klingenhoven T, Hohnloser SH. Amiodarone therapy after sotalol-induced torsade de pointes: prolonged QT interval and QT dispersion in differentiation of pro-arrhythmic effects. *Z Kardiol.* 1994; 83: 887.
110. Faber TS, Zehender M, Krahnfeld O. ve ark. Propafenone during acute myocardial ischemia in patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 561.
111. Trusz-Gluza M, Swiderska E, Smieja-Jaroczynska B, ve ark. Factors influencing dispersion of repolarisation under antiarrhythmic treatment (abstract). *Ann Noninvas Electrocardiol.* 1998; 3: 18.
112. Demolis JL, Funck-Brentano C, Ropers J, ve ark. Influence of dofetilide on QT-interval duration and dispersion at various heart rates during exercise in humans. *Circulation.* 1996; 94: 1592.
113. Leonardo F, Fragasso G, Rosano GM, ve ark. Effect of atenolol on QT interval and dispersion in patients With syndrome X. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 789.

114. Shah RR. Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsade de pointes? *J Electrocardiol.* 2005; 38: 10.
115. Rossing P, Breum L, Major-Pedersen A ve ark. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with type 1 diabetes mellitus. 2001; *Diabet Med.* 18: 199–205.
116. Psallas M, Tentolouris N, Papadogiannis D ve ark. QT dispersion: comparison between participants with Type 1 and 2 diabetes and association with microalbuminuria in diabetes. *J Diabetes Complications.* 2006 Mar-Apr; 20(2): 88–97.
117. Somberg JC, Molnar J. Usefulness of QT dispersion as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol.* 2002 Feb 1; 89(3): 291–294.
118. Bennett PH, Knowler WC. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (editors). *Joslin's Diabetes Mellitus.* 14. Baskı Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 331–339
119. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): 5–10.
120. Kannel WB. Contribution of the framingham study to the coquest of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 1109–1112.
121. Frye RL, Holmes Jr DR. Diabetes mellitus and coronary artery disease. Joseph G. Murphy, Margaret A. Lloyd (editors). *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook.* 3. Baskı, Kanada: Mayo Clinic Scientific Press, 2007: 735–740.
122. Satman İ, Yılmaz T, Bostar I, ve ark. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First Step Data Results. *Diabetes* 1998; 47: A384, 1480.
123. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül A. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551–1556.
124. Keleştimur F, Çetin M, Paşaoğlu H, Çoksevim B, Ünlühızcı K. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetologica.* 1999; 36: 85–91.

125. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979 Jan; 59(1):8–13.
126. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229–234.
127. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, ve ark. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 2000 Oct 31; 102(18): 2180–2184.
128. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, ve ark. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993; 69: 377–381.
129. Buja LM, Willerson JT. Role of inflammation in coronary plaque disruption. *Circulation*. 1994; 89: 503–505.
130. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: Triumphs, concerns, and opportunities. *New Engl J Med*. 1997; 337:1360–1369.
131. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, ve ark. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000; 102: 1014.
132. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, ve ark. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation*. 1996; 94: 3098–3102.
133. Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C, ve ark. Restenosis, late vessel occlusion, and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 476–485.
134. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1997; 126: 296–306.
135. Stangl K, Cascorbi I, Laule M, ve ark. Elevated serum leptin in patients with coronary artery disease: no association with the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Mar; 24(3):369–375.

136. Veves A, King GL. Can VEGF reverse diabetic neuropathy in human subjects? *J Clin Invest*. 2001; 107: 1215–1218.
137. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Are disturbances of sorbitol, phosphoinositide, and Na⁺-K⁺-ATPase regulation involved in pathogenesis of diabetic neuropathy? *Diabetes*. 1988; 37: 688–693.
138. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997; 46 (Suppl.2):31S–37S.
139. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997; 46 (Suppl. 2): 38–42.
140. Sundkvist G, Lind P, Bergstrom B, Lilja B, Rabinowe SL. Autonomic nerve antibodies and autonomic nerve function in type 1 and type 2 diabetic patients. *J Intern Med*. 1991; 229: 505–510.
141. Apfel SC, Arezzo JC, Brownlee M, Federoff H, Kessler JA. Nerve growth factor administration protects against experimental diabetic sensory neuropathy. *Brain Res*. 1994; 634:7–12.
142. Horrobin DF. Essential fatty acids in the management of impaired nerve function in diabetes. *Diabetes*. 1997; 46 (Suppl. 2): 90–93.
143. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev*. 1994; 10: 339–383.
144. Ziegler D, Gries FA & Spuler M, ve ark. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group: the epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 1992; 6: 49–57.
145. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews*. 1999; 7: 300–315.
146. Kahn J, Zola B, Juni J, Vinik AI. Decreased exercise heart rate in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 1986; 9: 389–394.
147. Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy: a clinical and pathological study. *Brain*. 1975; 98: 341–356.

148. Murray DP, O'Brien T, Mulrooney R, O'Sullivan DJ. Autonomic dysfunction and silent myocardial ischaemia on exercise testing in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1990; 7: 580–584.
149. Niakan E, Harati Y, Rolak LA, Comstock JP, Rokey R. Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Intern Med.* 1986; 146:2229–2230.
150. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, ve ark. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology.* 1989; 70: 591–597.
151. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, ve ark. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology.* 2000; 92: 1311–1318.
152. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, ve ark. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J AmColl Cardiol.* 1990; 15: 72–77.
153. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med.* 1980; 49: 95–108.
154. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med.* 1991; 79: 495–502.
155. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, ve ark. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med.* 10: 820–824, 1993
156. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med.* 1980; 49: 95–108.
157. Sivieri R, Veglio M, Chinaglia A, ve ark. Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. *Diabet Med.* 1993; 10: 920–924.
158. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, ve ark. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications: the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetologia.* 1999; 42: 68–75.
159. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. Prediction of sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Nucl Med.* 1988; 29: 1605–1606.

160. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC ve ark. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation*. 1998; 98: 961–968.
161. Bell DSH. Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care*. 1995; 18: 708–714.
162. G.N. Pierce ve N.S. Dhalla, Cardiac myofibrillar ATPase activity in diabetic rats. *J Mol Cell Cardiol* 1981; 13: 1063–1069.
163. Ganguly PK, Pierce GN, Dhalla KS ve Dhalla NS, Defective sarcoplasmic reticular calcium transport in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol*. 1983; 244: E528–E535.
164. A. Malhotra ve V. Sanghi, Regulation of contractile proteins in diabetic heart. *Cardiovasc Res*. 1997; 34: 34–40.
165. Pierce GN, Lockwood MK ve Eckhert CD, Cardiac contractile protein ATPase activity in a diet induced model of noninsulin dependent diabetes mellitus. *Can J Cardiol*. 1989; 5: 117–120.
166. Malhotra A, Reich D, Reich D, ve ark. Experimental diabetes is associated with functional activation of protein kinase C ϵ and phosphorylation of troponin I in the heart, which are prevented by angiotensin II receptor blockade. *Circ Res*. 1997; 81: 1027–1033.
167. Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P, ve ark. Impairment of coronary microvascular dilation in response to cold pressor–induced sympathetic stimulation in type 2 diabetic patients with abnormal stress thallium imaging. *Diabetes*. 2001; 50: 1180–1185.
168. Singal PK, Klein AB, Farahmand F ve V. Sandhawalia, Oxidative stress and functional deficit in diabetic cardiomyopathy. *Adv Exp Med Biol* 2001; 498: 213–220.
169. Cai L, Li W, Wang G, ve ark. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase–3 activation pathway. *Diabetes*. 2002; 51: 1938–1948.
170. Fonarow GC, Srikanthan P. Diabetic cardiomyopathy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2006; 35 (3): 575–599.

171. Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, ve ark. "Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus *Angiology* 2004; 55 (5): 549–555.
172. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, ve ark. BEST Investigators. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Sep 3; 42(5): 914–922.
173. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambles LE, ve ark. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. ARIC study investigators. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1077–1083.
174. Chukwuma C Sr, Tuomilehto J.J Diabetes and the risk of stroke. *Diabetes Complications.* 1993 Oct-Dec;7(4):250–62.
175. Tuomilehto J, Bonita R, Stewart A, Nissinen A, Salonen JT. Hypertension, cigarette smoking, and the decline in stroke incidence in eastern Finland. *Stroke.* 1991;22: 7–11.
176. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *JAMA.* 1987; 257: 949–952.
177. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol.* 1988; 128: 116–123.
178. Jamrozik K, Broaghurst J, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. The role of lifestyle factors in the etiology of stroke: a population-based case-control study in Perth, western Australia. *Stroke.* 1994; 25: 51–59.
179. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke: a population perspective. *Diabetologia.* 1995; 38: 1061–1068.
180. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for stroke: prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke.* 1996; 27: 210–215.
181. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, ve ark. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
182. Rohr J, Kittner S, Feaser B, ve ark. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Arch Neurol* 1996; 53: 603–607.

183. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, ve ark. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998; 29: 2491–2500.
184. Rastenyte D, Tuomilehto J, Domarkiene S, Cepaitis Z ve Reklaitiene R. Risk Factors for Death From Stroke in Middle-aged Lithuanian Men: Results From a 20-Year Prospective Study *Stroke*, 1996; 27: 672–676.
185. Burchfield CM, Curb DJ, Rodriguez BL, ve ark. Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1994;25: 951–957.
186. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Comparison of echocardiographic abnormalities in African-American, Hispanic, and white men and women aged >60 years. *Am J Cardiol*. 2001 May 1; 87(9): 1131–1133, A10.
187. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22: 312–318.
188. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, ve ark. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*. 2002; 33: 1776–1781.
189. Ho JE, Paultre F, Mosca L. Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project. *Stroke*. 2003; 34: 2812–2816.
190. Davis BR, Vogt T, Frost PH, ve ark. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Stroke*. 1998; 29: 1333–1340.
191. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, ve ark. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 355–359.
192. Elming H, Holm E, Jun L, ve ark. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J*. 1998; 19: 1391–1400.
193. Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *PACE*. 1997; 20: 2625–2640.
194. Klingelhöfer J, Sander D. Cardiovascular consequences of clinical stroke. *Baillieres Clin Neurol*. 1997 Jul; 6(2) :309–335.

195. Lazar JM, Saliccioli L. Prognostic value of QT dispersion in acute stroke. *Int J Cardiol.* 2008 Sep 16; 129(1): 1–2.
196. Byer E, Ashman R, Toth LA. Electrocardiogram with large upright T wave and long Q-T intervals. *Am Heart J.* 1947; 33: 796–801.
197. Levine HD. Non-specificity of the electrocardiogram associated with coronary heart disease. *Am J Med.* 1953; 15: 344–350.
198. Burch GE, Myers R, Abildskov JA. A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. *Circulation.* 1954; 9: 719–726.
199. Dikshit BB. The production of cardiac irregularities by excitation of the hypothalamic centres. *J Physiol.* 1934; 81: 382–394.
200. Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation.* 2007 Jul 3; 116(1): 77–84.
201. Yoshimoto M, Wehrwein EA, Novotny M, et al. Effect of stellate ganglionectomy on basal cardiovascular function and responses to beta1-adrenoceptor blockade in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Dec; 295(6): H2447–2454.
202. Murphy DA, Thompson GW, Ardell JL, et al. Sangalang, René Cardinal, Michael Wilkinson, Sylvia Craig, Frank M. Smith, John G. Kingma, and J. Andrew Armour The heart reinnervates after transplantation *Ann. Thorac. Surg.* Jun 2000; 69: 1769 – 1781.
203. Hawkins WE, Clower BR. Myocardial damage after head trauma and simulated intracranial haemorrhage in mice: the role of the autonomic nervous system. *Cardiovasc Res.* 1971; 5: 524–529.
204. Jacob WA, Van Bogaert A, DeGroot-Lasseel MHA. Myocardial ultrastructural and haemodynamic reactions during experimental subarachnoid haemorrhage. *J Moll Cell Cardiol.* 1972; 4: 287–298.
205. McNair JL, Clower BR, Sanford RA. The effect of reserpine pretreatment on myocardial damage associated with simulated intracranial haemorrhage in mice. *Eur J Pharmacol.* 1970; 9: 1– 6.
206. Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Sole MJ. Plasma norepinephrine in stroke *Stroke.* 1981 Mar-Apr; 12(2): 200–204.

207. Eliot RS, Todd GL, Pieper GM, Clayton FC. Pathophysiology of catecholamine mediated myocardial damage. *J S C Med Assoc.* 1979; 75: 513–518.
208. Anavekar NS, Puvanant S, Chandrasekaran K. Acute Brain Injury and The Heart. Murphy JG, Lloyd MA(editors) *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook.* 3. Baskı, Kanada. Mayo Clinic Scientific Press, 2008: 149–193.
209. Lazar J, Manzella S, Moonjelly J, Wirkowski E, Cohen TJ. The prognostic value of QT dispersion in patients presenting with acute neurological events *J Invasive Cardiol.* 2003 Jan; 15(1): 31–35.
210. Sato K, Kato M, Yoshimoto T. QT intervals and QT dispersion in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Anesth.* 2001; 15(2): 74–77.
211. Eckardt M, Gerlach L, Welter FL. Prolongation of the frequency-corrected QT dispersion following cerebral strokes with involvement of the insula of Reil. *Eur Neurol.* 1999; 42(4): 190–193.
212. Afsar N, Fak AS, Metzger JT, Van Melle G, Kappenberger L, Bogousslavsky J. Acute stroke increases QT dispersion in patients without known cardiac diseases *Arch Neurol.* 2003 Mar; 60(3): 346–350.
213. RD Lane, JD Wallace, PP Petrosky, GE Schwartz, and AH Gramdan. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes. *Stroke.* Mar 1992; 23: 362 – 366.
214. Tokgözoğlu SL, Batur MK, Topçuoğlu MA, ve ark. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke.* 1999 Jul; 30(7): 1307–1311.
215. Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death? *Brain Res.* 1991; 550: 115–121.
216. Oppenheimer SM, Hachinski VC. The cardiac consequences of stroke. *Neurol Clin.* 1992; 10: 167–176.
217. Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin Auton Res.* 2006; 16: 6 –11.
218. Algra A, Gates PC, Fox AJ, Hachinski V, Henry J.M. Barnett Side of Brain Infarction and Long-Term Risk of Sudden Death in Patients With Symptomatic Carotid Disease *Stroke,* Dec 2003; 34: 2871 – 2875.

219. Rincon F, Dhamoon M, Moon Y, Paik MC, Bernadette Boden-Albala, Shunichi Homma, Marco R. Di Tullio, Ralph L. Sacco, and Mitchell S.V. Elkind Stroke Location and Association With Fatal Cardiac Outcomes: Northern Manhattan Study (NOMAS) *Stroke*, Sep 2008; 39: 2425 – 2431.
220. Lai SM, Alter M, Friday G, Sobel E. Prognosis for survival after an initial stroke. *Stroke*. 1995; 26: 2011–2015.
221. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, ve ark. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981–1986. 1. Methodology, demography and incident cases of first-ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Nov; 51(11): 1373–1380.
222. Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN, Starkey IR. Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. *BMJ*. 1989 January 14; 298(6666): 75–80.
223. Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN, ve ark. ACCORD Study Group: Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007; 18: 4i–20i.
224. J.R. Sowers, M. Epstein and E.D. Frohlich, Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001; 37: 1053–1059.
225. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004 Aug; 27(8):1879–1884.
226. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29–34.
227. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, ve ark. , American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification *Eur J Echocardiogr*. 2006 Mar; 7(2): 79–108.
228. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*. 2001; 68: 928–944.

229. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement). *Diabetes*.1988; 37: 1000–1004.
230. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensink JW, Porte D Jr: Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care*.1984; 7: 447–453.
231. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DER. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology*.1995; 45: 773–780.
232. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S. Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003 Nov; 34(11): 2599–2603.
233. Levy D, Anderson KM, Savage DD, ve ark. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987 Sep 1;60(7):560–565.
234. Ghali JK; Kadakia S; Cooper RS; Liao YL Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991 May; 17(6): 1277–1282.
235. Andren B, Lind L, Hedenstierna G, Lithell H. Impaired systolic and diastolic function and ventricular arrhythmia are common in normotensive healthy elderly men with left ventricular hypertrophy. *Coron Artery Dis*. 1999;10(2):111–117.
236. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983 Sep 26; 75(3A): 4–11.
237. Perkiomaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM, ve ark. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996 Jul;28(1):16–21.
238. Swynghedauw B, Chevalier B, Charlemagne D, Mansier P, Carre F Cardiac hypertrophy, arrhythmogenicity and the new myocardial phenotype. II. The cellular adaptational process. *Cardiovasc Res*. 1997 Jul; 35(1) :6–12.
239. McLenachan JM, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. *Am J Hypertens*. 1990 Oct; 3(10) :735–740.

240. Rials SJ, Wu Y, Ford N, ve ark. Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to inducible arrhythmia in the feline heart. *Circulation* 1995 Jan 15; 91(2):426–430.
241. Kulan K, Ural D, Komsuoglu B, ve ark. Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension *Int J Cardiol* 1998 Apr 1; 64(2):179–184.
242. Cameron JS; Myerburg RJ; Wong SS, ve ark. Electrophysiologic consequences of chronic experimentally induced left ventricular pressure overload *J Am Coll Cardiol* 1983 Sep; 2(3): 481–487.
243. Nordin C, Siri F, Aronson RS. Electrophysiologic characteristics of single myocytes isolated from hypertrophied guinea-pig hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1989 Jul;21(7): 729–739.
244. Gillis AM, Mathison HJ, Kulisz E, Lester WM. Dispersion of ventricular repolarization and ventricular fibrillation in left ventricular hypertrophy: influence of selective potassium channel blockers. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Jan; 292(1): 381–386.
245. Mayet J, Shahi M, McGrath K, ve ark. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996 Nov; 28(5): 791–796.
246. Lim PO, Nys M, Naas AA, ve ark. Irbesartan reduces QT dispersion in hypertensive individuals. *Hypertension*. 1999 Feb; 33(2): 713–718.