

**TC
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KAROTİD ARTER STENOZLU HASTALARDA,
ASETİLSALİSİLİKASİT+PENTOKSİFİLİN VE SİLOSTAZOL
TEDAVİLERİNİN ETKİLERİ**

Dr. Seyhan YILMAZ

**Kalp Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi
Kalp ve Damar Cerrahisi AD**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Serdar GÜNAYDIN**

Kırıkkale-2011

**TC
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KAROTİD ARTER STENOZLU HASTALARDA,
ASETİLSALİSİLİKASİT+PENTOKSİFİLİN VE SİLOSTAZOL
TEDAVİLERİNİN ETKİLERİ**

Dr. Seyhan YILMAZ

**Kalp Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi
Kalp ve Damar Cerrahisi AD**

**DANIŞMAN
Prof.Dr.Serdar GÜNAYDIN**

Kırıkkale-2011

TC
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/06/2011

Prof.Dr.Serdar GÜNAYDIN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp Damar Cerrahisi AD Başkanı
Jüri Başkanı

Yrd.Doç.Dr.Emre BOYSAN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp Damar Cerrahisi AD
Üye

Doç.Dr.Berkant ÖZPOLAT
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi AD
Üye

TEŞEKKÜR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD'da Kalp ve Damar Cerrahisi eğitimim süresince engin bilgi birikimi ve deneyiminden faydalandığım, sahip olduğum cerrahi nosyonu kazandıran ve cerrahi disiplini ve prensiplerini bana gösteren, bilimsel çalışma ortamında özgüvenimin gelişmesine katkıda bulunan, bana bağımsız karar verme yetisi ve olanağı sağlayan, her zaman desteğine ihtiyaç duyacağım değerli hocam sayın **Prof.Dr. Serdar Günaydın**'a,

Anestezi, Kardiyoloji, Radyoloji ve Göğüs Cerrahisi bölümlerinin tüm öğretim elemanları, asistan ve çalışanlarına, Her zaman dayanışma içinde olduğum, asistanlık süresi olan beş yıl boyunca uyumlu çalıştığım ve mesleğini eniyi şekilde yapan sevgili arkadaşlarım **Dr. Mehmet Niyaz, Dr.Bahadır Aytakin ve Dr.Sabür Zengin**'e, Tüm asistan, ameliyathane, yoğun bakım ve servislerde çalışan hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, büyütüp okutan ve üzerimde sonsuz hak ve emekleri olan sevgili **annem**'e, **babam**'a ve **kardeşlerim**'e, beni seven ve destek veren **eşim**'e

Teşekkür etmekten şeref ve mutluluk duyarım...

Kırıkkale-06.2011

Dr. Seyhan Yılmaz

ÖZET

Yılmaz S, Karotis Arter Stenozlu Hastalarda Asetilsalisilikasit+pentoksifilin ve Silostazol Tedavilerinin Etkileri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2011

İnme ABD’de en sık ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada olup %80’i iskemik tiptedir ve iskemik inmelerinde yaklaşık %30’u da karotid arter stenozuna sekonderdir. Kural olarak ekstrakranial arter tıkanıklıkları intrakranial olanlara göre daha az iskemik doku ölümüne neden olmaktadır. Tüm ekstrakranial karotis arter lezyonlarının %90’ı, arterlerin nekrotik hücreler, lipid ve kolesterol kristalleri içeren plaklarla sonuçlanan dejeneratif bir hastalığı olan ateroskleroza bağlıdır. Aterosklerozis etyolojisinde enfeksiyöz ajanlar, hipertansiyon ve sigara kullanımı rol oynamaktadır.

Bu çalışmanın amacı revaskülarizasyona uygun olmayan karotid arter stenozlu hastaların medikal tedavisinde kullanılan güncel ilaçların 6 ay süreyle hastalığın prognozuna, karotis arter çapı, stenoz yüzdesi, intimal kalınlık, akım hızı, direnç artışı ve plak büyüklüğüne ve semptomatoloji üzerine etkilerini ve etkilerinin farklılıklarının araştırılmasıdır. Çalışmaya revaskülarizasyona uygun olmayan karotid arter stenozlu hastalar alındı ve önerilen medikal tedaviye göre gruplandırıldılar (silostazol 2X100 mg veya Asa 1X150 mg+Pentoksifilin 2X600 mg). Hastaların başlangıç parametreleri ve klinik durumları kayıt edildikten sonra önerilen medikal tedavinin 6. ayındaki kontrol parametreleri ve klinik durumları da kayıt edildi. Her iki gruptaki hastaların başlangıç klinik özellikleri ve takip parametreleri birbirleriyle benzerdi. Medikal tedavinin 6. ayındaki kontrollerde ICA Vmax, Stenoz yüzdesi, Plak büyüklüğüve İntimal kalınlık parametrelerinde her iki grupta azalma saptanmış olup Silostazol grubundaki azalma miktarı aynı zamanda istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. Kontrol ICA çapı her iki grupta artmış bulundu ve yine silostazol grubundaki çap artışı istatistiksel olarak daha anlamlıydı. Kontrol ICA RI parametresi silostazol grubunda azalmış Asa+Pentoksifilin grubunda ise artmış olarak saptandı. Her iki gruptaki hastalarda da MI, inme ve ölüm gibi komplikasyonlar gözlenmedi. İlaçların semptomatoloji üzerine etkileri benzer olarak saptanmakla birlikte yine silostazol grubunda semptomlardaki azalma daha fazla idi. Bu çalışmanın sonuçları bize Karotis Arter Stenozu medikal tedavisinde risk faktörlerinin tedavisi yanı sıra Silostazol tedavisinin etkin olduğu yönünde bulgular göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Karotid arter stenozu, Silostazol, Pentoksifilin

ABSTRACT

Yilmaz S, Effects of Acetylsalicylic Acid +Pentoxifylline and Cilostazol Treatment in Carotid Artery Stenosis Patients, Univeristy of Kirikkale, School of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Specialization Thesis, Kirikkale, 2011.

Stroke is the third common reason of mortality in USA. 80% of stroke cases is ischemic type and 30% of them is secondary to carotid artery stenosis. As a rule, extracranial artery stenoses are less frequently leading to ischemic tissue necrosis with respect to intracranial ones. 90% of all extracranial carotid artery lesions are based on degenerative atherosclerosis causing lipid and cholesterol plaques. Etiology of atherosclerosis covers infectious agents, hypertension and smoking.

This study aims at searching the efficiency of actual medications used commonly in the treatment of carotid artery stenosis patients inappropriate for surgery for 6 months comparing prognosis, carotid artery diameter, percentage of stenosis, intimal thickness, flow velocity, increase in resistance, plaque diameter and impact on semptomatology.

Patients inappropriate for revascularization surgery were randomized for medical treatment either to receive cilostazol 2X100 mg or ASA+1X150 mg+pentoxifillyn 2X600 mg. Data of baseline and 6 month after treatment were recorded.

In 6-month control, ICA Vmax, percentage stenosis, plaque diameter and intimal thickness decreased in both groups. Decrease in cilostazol group was significantly better than control group. Control ICA diameter increased in both groups, but it was significantly better in cilostazol group. Control ICA RI parameter decreased in cilostazol group but increased in control group. MI, stroke and mortality were not observed in any of the two groups. Relief of symptoms was significantly dominant in cilostazol group.

This study demonstrates that cilostazol treatment is a good alternative with control of risk factors in the follow-up of carotid artery stenosis patients inappropriate for surgery.

KEY WORDS: Carotid artery stenosis, Cilostazol, Pentoxifylline

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
I.GİRİŞ	1
II. ANATOMİ.....	2
II.1 SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ARTERİYEL DOLAŞIMI.....	2
II.1.1 İnternal Karotis Arter (İKA)	3
II.1.2 Anterior Serebral Arter (ACA)	4
II.1.3 Arteria Serebri Media (MCA)	5
II.2 VERTEBROBAZİLLER SİSTEM	6
II.2.1. Vertebral Arter (VA)	6
II.2.2. Basiller Arter (BA)	7
II.2.3. Willis Poligonu	7
II.2.4. Eksternal Karotis Arter	8
II.3. ARTERİYEL ANASTOMOTİK BAĞLANTILAR	9
III. KAROTİS ARTER STENOZU VE ETYOLOJİ	10
IV. KAROTİS ARTER STENOZU SONRASI SEMPTOMLAR VE OLUŞUM MEKANİZMALARI	12
IV.1. GEÇİCİ MONOOKÜLER KÖRLÜK (AMAUROSİS FUGAX) ...	13

IV.2. HEMİSFERİK GEÇİCİ İSKEMİK ATAKLAR (TIA)	13
IV.3. STROKE(İNME)	14
V. TANI YÖNTEMLERİ	16
V.1 LİNEER ULTRASONOGRAFİ	16
V.2. B-MODE ULTRASONOGRAFİ	17
V.2.1.Damar Duvar Kalınlığı	17
V.2.2.Plak Karakterizasyonu	18
V.2.3.Stenozun Değerlendirilmesi	19
V.3.SPEKTRAL ANALİZ	19
V.3.1.Normal Doppler Spektrum	20
V.3.2.Spektral Genişleme	20
V.3.3.Yüksek Hızlı Akım Paternleri	20
V.4.RENKLİ DOPPLER USG(RDUS)	21
V.5.İTERNAL KAROTİS ARTER STENOZU	22
V.6.KRANİYAL TOMOGRAFİ (BT) VE MRG YÖNTEMLERİ	22
V.7.MRG ve BT ANJİOGRAFİ	23
V.8.ARTERİOGRAFİ	23
VI. TEDAVİ.....	25
VI.1. CERRAHİ TEDAVİ-KAROTİS ENDARTEREKTOMİ	25
VI.2. STENT UYGULAMASI	27
VI.3. MEDİKAL TEDAVİ	27
VII. AMAÇ	30
VIII. MATERYAL METOD	31
IX. SONUÇLAR	33
X. TARTIŞMA	40
XI. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

SVH	Serebrovasküler Hastalıklar
ICA	İnternal Karotis Arter
CCA	Ana Karotis Arter
ACA	A.Cerebralis Anterior
MCA	A.Cerebralis Media
PCA	Posterior Cerebral Arter
ACoA	Anterior Kommunikan Arter
PCoA	Posterior Kommunikan Arter
VA	Vertebral Arter
PICA	Posterior İnf. Serebellar Arter
BA	Basiller Arter
AİCA	Anterior İnf. Serebellar Arter
ECA	Eksternal Karotis Arter
MELAS	Mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
TIA	Geçici İskemik Atak
Usg	Ultrasonografi
PSV	Peak Sistolik Hız
EDV	End Diastolik Hız
RDUS	Renkli Doppler Usg
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DSA	Dijital Substraksiyon Anjiyografisi
CEA	Karotis Endarterektomi

Asa	Asetilsalisilikasit
Dp	Dipiridamol
Tp	Tiklopidin
Cp	Klopidogrel
Vmax	Akım Hızı
RI	Direnç miktarı
IMK	İntimal kalınlık

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil-1. Sağda subklavian arter ve ana karotis arterin seyri ve dalları CCA'dan ayrılan ICA ve ECA'lar(Resim-1).....	2
Şekil-2. Sağ Ana Karotis Arterin seyri ve dalları(Resim-2)	3
Şekil-3. Willis poligonu oluşumu(Resim-3)	8
Şekil-4. Pentoksifilin+ASA (A) ve Silostozol (B) gruplarının ICA Plak Boyutu	38
Şekil-5. Pentoksifilin+ASA (A) ve Silostozol (B) gruplarının ICA Stenoz Yüzdeleri.....	39

TABLÖLAR

Sayfa No:

Tablo-1. İskemik İnmede Antiagregan Tedavide Kılavuzlarda Yer alan İlaç Önerileri	29
Tablo-2. Hastaların Demografik Özellikleri	34
Tablo-3. Hastaların Başlangıç Klinik Özellikleri.....	33
Tablo-4. Hastaların Başlangıç Takip Parametreleri Değerleri.....	35
Tablo-5. Hastaların başlangıç ve medikal tedavinin 6. ayındaki takip parametrelerine ait değerler	37

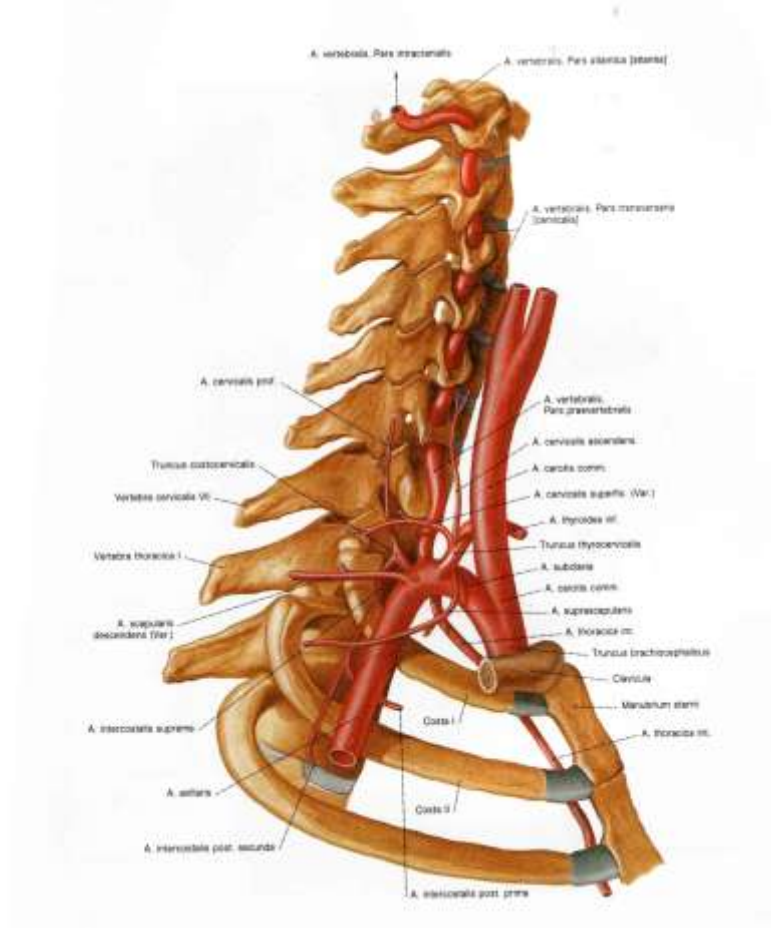
I. GİRİŞ

Dünya toplumlarında kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü en sık ölüm nedeni olan Serebrovasküler hastalıklar (SVH) birçok risk faktöründen etkilenerek gelişmekte olup %80'i iskemik tiptedir ve iskemik inmelerin de yaklaşık %30'u karotid arter stenozuna sekonderdir. Periferik vasküler hastalıklar özellikle yaşlılarda görülen ortak bir durum olup çeşitli populasyonlarda yapılan çalışmalar karotis arter intima-media kalınlığının periferik damar hastalarında önemli derecede arttığını göstermektedir. Karotis arter intima-media kalınlığındaki artış serebrovasküler ve kardiyovasküler olayların gelişme riskiyle ilişkilidir. İskemik inme için bilinen risk faktörleri arasında; cinsiyet, yaş, herediter ve ailesel predispozisyon, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, hematokrit, fibrinojen, kan lipidlerinin yüksekliği ve karotis arter stenozu sayılabilir. Kural olarak ekstrakranial arter tıkanıklıkları intrakranial olanlara göre daha az iskemik doku ölümüne neden olmaktadır. Tüm ekstrakranial karotis arter lezyonlarının %90'ı, arterlerin nekrotik hücreler, lipid ve kolesterol kristalleri içeren plaklarla sonuçlanan dejeneratif bir hastalığı olan ateroskleroza bağlıdır. Aterosklerozis etyolojisinde enfeksiyöz ajanlar, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, homosistein düzeyi yüksekliği ve sigara kullanımı rol oynamaktadır. (1,2)

II. ANATOMİ

II.1 SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ARTERİYEL DOLAŞIMI

Karotis ve vertebral arterler aracılığı ile beyin dokusu beslenir. Oksipital lob dışındaki serebral hemisferlerin kan akımını A.Carotis İterna (ICA) ve dalları sağlar. İnfratentoriyel bölgedeki beyin sapı ve serebellum ile supratentoriyel yapılardan oksipital lob ve talamusun kan akımını vertebral arter ve dalları sağlar. A. Carotis Communis (CCA) solda doğrudan arkus aorta'dan çıkarken sağda trunkus brakiosefalikustan ayrılır.(Resim 1-2)



Resim-1: Sağda subkalvian arter ve ana karotis arterin seyri ve dalları CCA'dan ayrılan ICA ve ECA'lar görülmektedir).



Resim -2: Sağ Ana Karotis Arterin seyri ve dalları

II.1.1 İnternal Karotis Arter (İKA)

CCA dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar dal vermeden gelir ve tiroid kıkırdağın üst sınırına yakın seviyede iki dala ayrılır. Bu dallardan biri olan İKA, servikal bölgede dal vermeden yükselerek kafa tabanında karotis kanalına girer. İntrakraniyal bölgede orta kafa çukurundaki duramateri geçerek kavernöz sinus içine girer ve sonra subaraknoid bölgeye ulaşır. Subaraknoid aralıkta uç dallarına ayrılır ve kavernöz sinus içindeki son kısımlarına genellikle 'Karotis Sifon'u denir.

İKA'nın dalları

1-Servikal segment:CCA'dan karotis kanal girişine kadar olan kısımdır, dal vermez.

2-Petrozal segment: Temporal kemiğin petröz kısmı içindeki kısımdır.

- Karotikotimpanik arter: Timpanik kaviteyi besler.
- Pterigoid arter: Pterigoid kanalı besler.

3-Kavernöz segment: Kavernöz sinüs içindeki kısımdır.

- Hipofizeal arter: Nörohipofizi besler.
- Anterior menengial arter: Anterior fossa tabanını besler.
- Oftalmik arter: Frontal ve etmoidal sinüsler, optik sinir ve retinayı besler. Eksternal karotis arterin dalları ile anastomotik bağlantısı vardır. ICA'nın bu segmenti 3, 4, 5. kranial sinirin oftalmik ve maksiller dalları ve 6. kranial sinir ile komşudur.

4-Serebral (Supraklinoid) segment: Kavernoöz sinus çıkışından optik kiazmanın lateralinde, A. Cerebralis Anterior (ACA) ve A. Cerebralis Media (MCA) dallarına ayrıldığı bifurkasyona kadar olan kısımdır.

- Superior hipofizeal arter: Optik kiazma, hipofizin anterior lobunu besler.
- Posterior kommunikan arter: Internal kapsülün genu ve posterior bacağı ile talamusun anterioru, hipotalamus ve subtalamusu besler. Posterior Cerebral Arter (PCA) ile anastomoz yapar.
- Anterior koroidal arter: Optik traktus, lateral genikulat cisim, serebral pedinküller, pallidumun 2/3 mediali, unkus, amigdala, anterior hipokampal girus, lateral ventrikül temporal boynuzu ve koroid pleksusu besler.

II.1.2 Anterior Serebral Arter (ACA)

ICA'dan optik kiazmanın lateralinde ayrılarak interhemisferik fissüre ulaşır.

Hemisferin medial yüzeyinden korpus kallozumun genusu etrafında seyrederek perikallosal arter olarak devam eder. Her iki anterior serebral arter, interhemisferik bölgede anterior kommunikan arter (ACoA) ile anastomoz yaparlar. Böylece sağ ve sol karotis sistemi arasında önemli bir bağlantı sağlanmış olur.

ACA'nın beslediği alan serebral hemisferin medial yüzünde parieto-okspital fissüre kadardır.

ACA'nın major santral ve kortikal dalları:

a- Medial Striat Arter (Heubner'in Rekürren Arter'i): Bu arter ACoA arterin çok yakınından (proksimalinde ve distalinde) 1-3 'e ayrılır. Beslediği alan; internal

kapsülün ön bacağı ve genusu, kaudat nükleus başının bir kısmı, globus

pallidus ve rostral putamen, kortikal olarak da girus rektus ve orbitofrontal korteksin posterior kısımlarıdır.

b- Medial Orbitofrontal Arter: ACoA'nın distalinden ayrılır. Frontal lobun orbital girusları ve kısmen septal alanları besler.

c- Frontopolar Arter: Frontal pol'un kanlanmasını sağlar.

d- Kallozomarjinal Arter: ACA'nın major dalıdır. Superior frontal girusun posterior kısmı ve frontal lobun medial yüzünde presantral girusa kadar arteriyel dolaşımı sağlar.

e- Perikallosal Arter: ACA'nın terminal dalıdır.

II.1.3 Arteria Serebri Media (MCA)

ICA'nın en kalın dalıdır ve kafa içi uzantısı gibidir. MCA, frontal ve temporal lob arasında, lateral fissürde ilerler ve birkaç dala ayrılır:

1- Lentikülostriat arterler: MCA ana trunkusundan ayrılan ve sayıları 6 ile 12 arasında olan bu arterler, n.lentiformis, n.kaudatus'un dış bölümü, kapsula interna ön bacağı ile dorsal parçalarını ve globus pallidus'un bir bölümünü beslerler.

2- Kortikal dallar: İnsula seviyesinde dışarı doğru yayılırlar. Orbitofrontal, frontal, pre-rolandik, post-rolandik, anterior parietal, posterior parietal, lateral fissür çizgisini takip eden bir angüler dal ve temporal lobun yüzeyine doğru ilerleyen anterior, middle ve posterior temporal dallardır. Kortikal dallar, serebral hemisferlerin iç yüzü, frontal pol ve üst konveksitenin arka bölümleri dışında kalan tüm korteks bölgelerinin kanlanmasını sağlar. Kortikal dallardan ak maddeyi besleyen meduller perforan dallar (pial perforan) çıkar. Bu dallar 'end-arter' özelliğinde olup derinde yan ventriküllere yönelirler.

II.2 VERTEBROBAZİLLER SİSTEM

A.Subclavia'nın dalı olan vertebral arterler (VA) vertebroziler sistem dolaşımını sağlar. Sağ A.Subclavia, sağ CCA gibi brakiosefalik trunkustan, solda direkt arcus aorta'dan ayrılır.

II.2.1. Vertebral Arter (VA)

Vertebral arter A.Subclavia'dan ayrıldıktan sonra 5. ve 6. servikal vertebraların

transvers foraminaları içinden 1. servikal vertebraya kadar çıkarak atlas omurunun arkasına doğru kıvrım yapar ve foramen magnumdan kafa boşluğuna girdikten sonra medullanın vertebrolateralinde seyrederek. Vertebral arterler, ponsun anterior yüzünde orta hatta birleşerek basiller arteri oluştururlar. Basiller arteri oluşturmadan önce vertebral arterler 3 dal verir:

1-Posterior spinal arter: Medullanın ve spinal kordun posterior yüzünü besler.

2-Anterior spinal arter: Medullanın piramidleri ve paramedian strüktürleri ve spinal kordun 2/3 anterior kısmını besler.

3-Posterior inferior serebellar arter (PICA): Medullanın dorsolateral yüzü, serebellumun inferior yüzü, 4.ventrikülün koroid pleksusu ve serebellar nükleusları besler.

II.2.2.Basiller arter (BA)

Ponsun ön yüzünde seyreden basiller arter ikiye ayrılarak posterior serebral arterleri (PCA) oluşturur. Basiller arterin sirkumferansiyel ve perforan dalları vardır. Basiller arter aşağıdan yukarıya doğru 4 dal verir:

1- Anterior inferior serebellar arter (AICA): Serebellumun antero-inferior yüzünü, brakium pontisi, ponsun tegmentumunu ve üst medullayı besler.

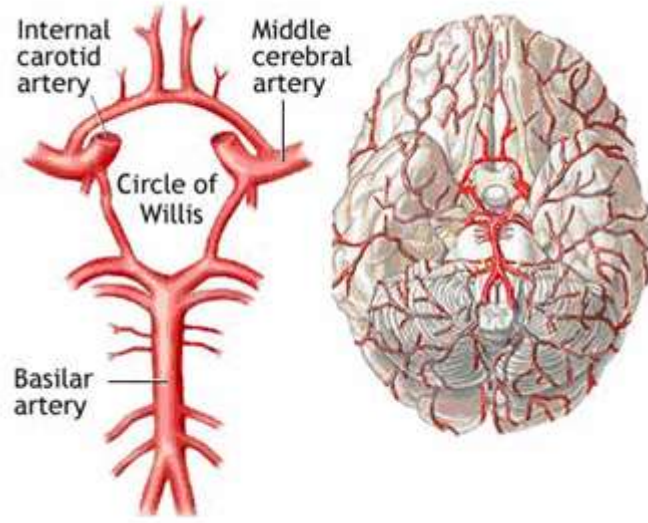
2- Pontin arterler: ponsun anterolateral ve posterolateral kısımlarını besler.

3- Superior serebellar arter: serebellumun superior yüzü, brakium pontis, üst ponsun tegmentumu ve inferior kollikulusları besler.

4- Posterior serebral arter (PCA): kortikal dalları ile oksipital lob, temporal lobun inferomedial yüzü ve kaudal superior parietal lobülün dolaşımını sağlar. PCA'nın iki perforan dalı talamogenikulat arter ve posterior koroidal arterlerdir. Serebral pedinkül, mamiller cisimler ve mesensefalonun dolaşımını sağlar.

II.2.3.Willis Poligonu

Beyin kaidesinde sağ ve sol karotis sistemlerin, hem birbirleri ile hem de vertebrobaziller sistemle anastamoz yapması sonucu oluşur. Willis poligonu her iki ACA'nın ACoA ile ve her iki İCA'nın iki PCoA aracılığı ile PCA'ya bağlanması sonucu oluşur. (Resim 3)



Resim -3: Willis poligonu oluşumu.

Willis poligonunu oluşturan arterlerden çıkan perforan arterler beyin parankimi içine penetre olurlar. İki gruba ayrılırlar:

1. Anterior perforan arterler: ACA, ACoA ve MCA'nın proksimalinden çıkarlar.

Besledikleri alanlar bazal ganglia, optik kiazma, internal kapsül ve hipotalamustur.

2. Posterior perforan arterler: PCA ve PCoA'dan çıkarlar. Besledikleri alanlar mezensefalonun ventrali, talamus, subtalamus ve hipotalamustur.

II.2.4. Eksternal Karotis Arter

İnternal karotis artere göre daha küçük olan Eksternal karotis arter İKA'nın anterior ve medialindedir. Yüz, kafatası, kafatası derisi, orofarenks ve meningesleri dört ana dalıyla besler:

1-Anterior dallar (superior tiroid arter, lingual arter, fasial arter, transvers fasial arter)

2- Posterior dallar (okspital ve aurikular arter)

3- Asendan dallar (asendan farangeal arter)

4- Terminal dallar (superfisial temporal, internal maksiler arter)

Eksternal karotis arterin dalları karotis ve vertebral arter tıkcayıcı hastalıklarında kollateral kan akımını sağlanmasında önemlidirler. En sık kollateral anastomoz internal maksiller arterin pyterigopalanın dalları ile oftalmik arterin etmoid dalları arasında olmaktadır. Diğer önemli kollateral anastomozlar; fasial arterin orbitonasal dalları ile oftalmik arterin orbital dalları 9 arasındadır. Yine superfisial temporal arterin anterior dalları ile oftalmik arterin etmoidal dalları arasında ve eksternal karotis arterin farangeal dalları ile vertebral arterin muskuler dalları arasında önemli kollateral anastomozlar mevcuttur.

II.3.ARTERYEL ANASTOMOTİK BAĞLANTILAR

Bir arterde stenoz veya oklüzyon olması halinde o arterin besleme alanında sabit kan akımı anastomotik bağlantılar ile sağlanabilir. Kollateral dolaşım bireyler arasında farklılıklar göstermekte olup üç grup anastomotik bağlantı vardır:

1- İntrakraniyal anastomozlar: Temel olarak Willis poligonunda ve ayrıca kortikal düzeyde, serebellumda superior serebellar arter, AİCA ve PİCA arasında oluşur.

2- Ekstrakraniyal-intrakraniyal anastomozlar: Bu tip anastomozlar iki gruptur:

a- Eksternal karotis arter dalları ile oftalmik arter dalları arasında.

b- Eksternal karotis arterin menengial ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomeningial dalları arasında.

3- Ekstrakraniyal anastomozlar: Vertebral arter ile eksternal karotis arter arasında servikal bölgede.

III.KAROTİS ARTER STENOZU VE ETYOLOJİ

Karotis arter stenozu önemli bir tıkaçıcı arter hastalığı olup kraniyal iskemik enfarkt ve stroke oluşmasına neden olabilir. Ekstrakraniyal karotis arter hastalıklarının etyolojisinden %90 ateroskleroz sorumludur. Diğer etyolojik faktörler fibromusküler displazi, elongasyon sonucu kink oluşumu, kompresyon, travmatik oklüzyon, intimal diseksiyon, inflamatuvar anjiopati ve migren, radyasyonun neden olduğu aterosklerotik değişikliklerdir. Diğer nadir görülen durumlar ise intrakraniyal damarlar ile ilgili olduğu düşünülen fibrinoid nekroz, amiloidozis, poliarteritis, alerjik anjiitis, Wegener's granulositosis, granulositöz anjiitis, dev hücreli arteritis, amfetamin ilişkili arteritis, enfeksiyöz arteritis ve Moya Moya hastalığıdır.(4)

En önemli etyolojik faktör olan ateroskleroz, arteriyel intimanın inflamatuvar/fibrotik bir hastalığıdır ve intima tabakasında aterom adı verilen plakların oluşumu ile karakterizedir. Aterosklerozda ilk rastlanan bulgu intimada yağlı çizgilenmeler olup media ve intima tabakasını da içine alacak şekilde genişleme gösterir (5,6,7) ve aterosklerotik plak oluşumu ile neticelenir.

Ateromlar, fibröz bir kapsülle çevrili ve büyük oranda kolesterolden oluşan lipid çekirdeği içerirler. Arteriyel endotelyal hücre hasarı endotelyal disfonksiyonu başlatan ilk adımdır. Endotelyal disfonksiyon endotelyal permabiliteyi, adhezyon karakteristiğini, çeşitli stimülatör ve büyüme faktörlerine olan cevabı değiştirir ve aktive olmuş endotel hücreleri trombositleri, monositleri, T-lenfositleri ve arteriyel duvarda proliferasyona neden olan vasküler düz kas hücrelerini çeker. Bu hücreler çok miktarda konnektif doku matriksi oluşturur ve sonuç olarak fibröz plak oluşur. Semptomlar, genellikle lezyonun plak rüptürü, plak içine kanama, emboli ve tromboz ile komplike olduğunda ortaya çıkar.

Aterosklerozda bu temel mekanizmaların işlemlerini kolaylaştıran birtakım hazırlayıcı nedenlerin bulunduğu eskiden beri bilinmektedir:

1.Heredite: Serebral infarkt patogenezinde minör bir rol oynar. Genetik hastalıklar arasında Ehler–Danlos sendromu, Marfan Sendromu, Rendu-Osler-Weber hastalığı gibi aterosklerotik olmayan vaskülopatiler, herediter kardiyomyopatiler, familial atrial miksoma, MELAS(mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz, inme benzeri epizod), Fabry Hastalığı, Homosistinüri inme ile ilişkilidir (8).

2.Hipertansiyon: Biyomekanik değişikliklere, lökosit adhezyonun artmasına neden olur. İnmenin her tipinde en önemli risk faktörüdür (9). Arteryel hipertansiyon ateroskleroza hızlandırıp kardiyak hastalığı artırarak iskemik inmeye zemin hazırlar. (8,10,11)

3.Arılmış Homosistein Düzeyleri: Bu molekül endotel için toksik olup, protrombotik aktiviteye sahiptir. Kollajen yapımını artırır, NO sentezini azaltır.

4.Diyabet: Diyabetik hastaların plazmalarının, nötrofillerin endotele

adhezyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Proteinlerin non-enzimatik glikasyonu, endotel disfonksiyonuna yol açar. Hücre adhezyonunu ve lipid peroksidlerin yapımını artırır. İnme riskini diyabetik olmayanlara oranla 2-3 kat arttırmaktadır. Diyabetik hastalarda makrovasküler hastalıklar başlıca ölüm nedenidir. Diyabete sekonder inme nedenleri arasında serebral ateroskleroz, kardiyak embolizm veya reolojik anomaliler sayılabilir.

5.Hiperkolesterolemi: Artmış LDL düzeyleri aterosklerozun gelişmesinde önemli role sahiptir. Kan lipidleri arasında total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin yüksek oluşu ateroskleroz ile ilişkilidir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin düşük oluşunun koroner kalp hastalıkları ile ilişkisi olduğu bilinmesine rağmen SVH ile ilişkisi belirgin değildir. Serum lipid düzeyini azaltıcı ajanların kullanılması ile aterosklerotik plak gelişiminin yavaşlatılacağı ve plak oluşumunda gerileme olacağı düşünülmektedir. (8,11,12)

6.Sigara: Lökositlerin endotele adhezyonunu artırır. Özellikle iskemik olmak üzere tüm inmeler için bir risk faktörüdür. Sigara içmeyi bırakmakla bir risk faktörü de ortadan kalkar. Özellikle iskemik olmak üzere tüm inmeler için bir risk

faktörüdür. Sigara içmenin kan fibrinojen düzeyini yükselttiği, trombosit agregasyonu, hematokrit ve kan viskozitesini arttırdığı gösterilmiştir.

7.Enfeksiyonlar: Özellikle herpes virusler ve chlamydia pneumoniae'nin veya her ikisinin birlikte, endotelial hücre disfonksiyonuna neden olarak aterosklerotik kalp hastalığının muhtemel tetikleyicileri olabilecekleri üzerinde durulmuştur. İskemik kalp hastalıklarında aterosklerotik plaklarda C. Pneumoniae gösterilmiş olmakla beraber, etkenin pro-aterojenik etkilerinin ne ölçüde önemli olduğu açık değildir. (13)

Stenoza yol açan lezyonun en sık yerleşim yeri proksimal internal karotis arter ve karotis arter bifurkasyonudur. (14)

IV. KAROTİS ARTER STENOZU SONRASI SEMPTOMLAR VE OLUŞUM MEKANİZMALARI

Klinik olarak, hemodinamik mekanizma ile meydana gelen enfarktların genellikle tekrarlayıcı minör stroke veya dalgalanma gösteren semptomlara yol açtığı, subkortikal terminal alan enfarktları meydana getirdiği öne sürülmektedir. Buna karşın, embolik mekanizma ile kortikal dal enfarktlarının geliştiği iddia edilmektedir (15).

ICA orijinindeki stenoz veya oklüzyon retinal ve serebral iskemiyeye neden olur. İskemik olaylar iki mekanizma sonucu ortaya çıkar; intrakraniyal embolizm ve düşük perfüzyon (hemodinamik veya distal yetersizlik). Aterom plağı üzerindeki trombosit-fibrin trombüsleri koparak distal intrakraniyal damarların tıkanmasına neden olabilir. ICA stenozu veya oklüzyonu sırasında oluşan düşük perfüzyon akımı retina veya serebral hemisferde iskemiyeye yol açar. Kollateral dolaşımın yetersiz olduğu bölgelerde distal yetersizlik ortaya çıkar. Distal yetersizliğe bağlı infarktlar, superior frontal, parieto-okspital ve lateral oksipital bölgelerde oluşur.

Ekstrakraniyal ICA'nın stenoz veya oklüzyonunda ortaya çıkan klinik belirtiler çok farklı olabilir. Hastaların bir bölümünde ICA belirti vermeden

tıkanabilir. Willis poligonu iyi çalışıyorsa, ECA-ICA arasındaki kollateraller iyi gelişmiş ise hastada klinik bulgu ortaya çıkmaz. Hastaların bir bölümünde ise geçici iskemik ataklar (TIA) veya değişik ağırlıkta stroke (inme) görülür.

IV.1. Geçici Monooküler Körlük (Amaurosis Fugax)

Amaurosis fugax ekstrakraniyal ICA hastalığı ile ortaya çıkan, ipsilateral gözde geçici monooküler körlüktür. Tek gözde yukarıdan aşağı gölge veya perde inmesi şeklinde tanımlanır. Tüm alanı etkileyebileceği gibi, sadece üst veya alt yarıyı etkileyebilir. Saniyeler veya birkaç dakika sürebilir. Kalıcı belirti olmaksızın aynı şekilde düzelir. Bu ataklar oftalmik arterde kan akımının azalmasına bağlıdır. Hastaların bir bölümü birkaç atak geçirirken, bir bölümü de çok sık ataklar geçirebilir. Bazı hastalarda parlak ışığa maruz kalma sonucu geçici monooküler körlük ortaya çıkabilir. Buna retinal kladikasyon adı verilir. Bu ataklar amaurosis fugax'dan biraz farklıdır. Genellikle tam görme kaybı olmaz. Görme bulanıklığı şeklindedir. Yavaş yavaş ortaya çıkıp, yavaş yavaş düzelir. Hemodinamik mekanizma ile oluşur. ICA stenoz veya oklüzyonu sonucu ipsilateral gözde retinal arter basıncı azalmıştır ve retinal arter dolaşımı da sınırdadır. Parlak ışığa maruz kalındığında, artan retinal metabolik aktivite karşılanamadığı için retinal kladikasyon görülür.

IV.2. Hemisferik Geçici İskemik Ataklar (TIA)

Hemisferin disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar. Motor, duyuşsal belirtiler, afazi, görme alanı defektleri olabilir. Bazen sadece kontralateral kolun distalinde güçsüzlük şeklinde görülebilir. Sıklıkla 15 dakika kadar sürer. Vakaların büyük bölümünde ataklar stereotipiktir. İleri stenozlu hastalarda ataklar çok sık tekrarlayabilir. Kan basıncının düşmesi veya ani ayağa kalkma gibi hemodinamik değişiklikler nedeniyle de ataklar ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda hem amaurosis

fugax hem de hemisferik TIA'lar birlikte görülebilir. Çok nadiren her ikisi aynı anda ortaya çıkabilir.

IV.3.Stroke(İnme)

Ekstrakranial ICA stenozu veya oklüzyonu sonucu ortaya çıkan stroke'un

ağırlığı, infarktın yerine, büyüklüğüne, kollateral dolaşıma ve infarkta neden olan mekanizmalara göre değişiklik gösterir. Stroke gelişimi, hastalarda ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir.(15,16,17)

ICA hastalığında hemisferik infarktların büyük bölümü MCA veya dallarının kanlanma alanındadır. Hasta klinik olarak MCA sulama alanı infarktı bulguları ile karşımıza çıkar. Lezyon tarafına konjuge bakış deviasyonu, kontralateral motor ve duysal defisit, hemianopsi ve yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (dominant hemisferde afazi, nondominant hemisferde anozognozi ve ihmal) görülebilir. Düşük perfüzyon akımına bağlı olarak ortaya çıkan nörolojik bulgular daha hafif olabilir. Klinik bulgular kan basıncındaki değişikliklere duyarlıdır. Ekseri MCA-ACA sulama alanları arasındaki sınır bölgeleri etkilenir. Superior frontal bölgedeki suprasilvien infarktlar anterior border zone (sınır bölge) infarktı, parieto-okspital bölgedeki infarktlar posterior sınır bölge infarktı olarak isimlendirilir. Düşük perfüzyon akımı sonucu oluşan infarktlarda sıklıkla kol tutulur, göreceli olarak yüz ve bacak kurtulur. Sınır bölge infarktı üst konveksitede ise bacak daha çok etkilenir. Parieto oksipital bölgedeki infarktlarda ise vizuo-spasyal bozukluklar, kontrüksiyonel apraksi ve hemianopsiler vardır.

ICA oklüzyonlarında eğer AcoA hipoplazik ise, ipsilateral ACA alanı etkilenebilir. Her iki ACA hasta taraftan besleniyorsa, infarkt her iki ACA alanını tutabilir. Eğer PCA baziler arter yerine hasta ICA'dan kan alıyorsa infarkt PCA alanını da içine alabilir.

ICA stenozu olan hastalarda boyunda karotis nabzı zayıf palpe edilir. Dinlemekle üfürüm duyulabilir. Eğer üfürüm ipsilateral göz küresi üzerinde

duyuluyorsa ICA orijinlidir. Kan akımı çok azalmış ise üfürüm duyulmayabilir.
Damar tam tıkalı ise karotis nabzı palpe edilemez.

V. TANI YÖNTEMLERİ

V.1 LİNEER ULTRASONOGRAFİ

Günümüzde ekstrakraniyal karotis arter hastalıklarının tanısında kullanılan

noninvaziv bir tekniktir. Bu teknik ile aterotrombotik plakları ve karakterlerini tespit etmek, intima-media kalınlığını ölçmek, vasküler stenozun derecesini belirlemek mümkün olabilmektedir. Daha önce tarama testi olarak kullanılmakta olan doppler usg tekniğinin noninvaziv olması ve yüksek derecede doğruluğunun bulunması ile son test olarak kullanılması görüşü giderek artmaktadır. (18,19)

Karotis arter doppler ultrasonografi incelemesi sırasında; hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda kafa incelenecek tarafın ters istikametine doğru bakacak şekilde olmalıdır. İnceleme sırasında 5 MHz veya 10 MHz'lik prob kullanılırken, hastanın vücut yapısına göre ve ultrason makinesinin teknik özelliklerine bağlı olarak 3 MHz veya 7 MHz'lik proplar kullanılabilir. Gri skala inceleme transvers projeksiyonda başlanır. İnceleme supraklavikular notch'dan mandibular açıya kadar tüm servikal karotis arteri içerir. Supraklavikular bölgede probun inferiora açılması CCA orijinin görüntülenmesini sağlar. Eğer transvers ultrasonda oklüzyon saptanırsa, oklüzyonun yüzdesi gri skalada hesaplama yapılır. Daha sonrasında longitudinal inceleme yapılır. Damar seyrine göre oblik düzlemde yapılır. Bu esnada eksternal karotis arter ve internal karotis arter ayırımı yapılır. Buna yardımcı olacak anatomik farklılıklar bulunmaktadır. Hastaların çoğunda (%95) ICA, ECA'nın posterolateralinde bulunur. ICA'nın orijin bölgesinden sonra ampulla bölgesi vardır. Genellikle ECA'dan daha geniştir. ECA, ICA'dan farklı olarak dallar verir. İlk dalı ise superior tiroid arterdir. Diğer bir metod ise temporal artere uygulanacak olan basıdır. Bu bası sonrasında ECA'da pulsasyon dalgasında testere dişi görünümü oluşur.

V.2. B-MODE ULTRASONOGRAFİ

Genel olarak gri skala inceleme ve renkli doppler inceleme veya power mode

doppler inceleme düşük dereceli stenozları göstermede daha iyi iken, spektral doppler inceleme yüksek dereceli stenozları göstermede daha iyidir. (20,21)

V.2.1.Damar duvar kalınlığı

Arter duvar kalınlığını değerlendirmede B mode ultrasonografi sıklıkla kullanılır. Normal karotid duvarında birbirine paralel iki tane ekojenik çizgi ve bunların ortasında hipo veya anekoik alan bulunur. Damar lümenine komşu birinci ekojenik çizgi intima-media interfazını, hipo veya anekoik alan media-adventisya interfazını gösterir. Bu iki çizgi arasındaki uzaklık ise intima-media kalınlığını gösterir. İntimamedia kalınlığının 0,9–1 mm den kalın olması anormal kabul edilmektedir. İntima–media kalınlığı kardiovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda intima–media kalınlığı ile koroner arter hastalığı oluşumu ve stroke oluşumu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.(22,23) Daha kapsamlı ve standardizasyonların yapılacağı ek çalışmaların gerekliliği de öne sürülmüştür. (24)

V.2.2.Plak karakterizasyonu

Karotis arter plaklarını değerlendirilmesinde plağın lokalizasyonu, uzanımı, stenoz oluşturma derecesi, yüzey yapısı göz önünde bulundurulmuş parametrelerdir. Özellikle plak karakteristiği, emboli ve sonrasında gelişecek olan semptomlar açısından önem kazanmaktadır. Özellikle düşük derecede stenoza neden olan bazı plaklar, kanama ve ülserasyon sonrasında önemli klinik bulgulara neden olmaktadır. Bu açıdan plak yapısının değerlendirilmesi önemlidir. Plak yapısı homojen ve heterojen diye ikiye ayrılır.

Homojen plağın belli tek bir ekosu vardır ve yüzeyi düzgündür. (25)

Heterojen plak daha kompleks ekoya sahiptir ve en az bir veya daha fazla sonolusent alan içerir. Heterojen plağın özelliği; plak içi kanama, lipid, kolesterol ve protein materyali içermesidir. Genellikle ülser yapıda olan plaklar plak içi kanama gösterirler. Plak içine kanama olduğunda bunun görüntüsü isviçre peyniri diye tarif edilen multipl sonolusent alanlardır.(26)

Genel olarak ülser plakların hepsi intraplak kanama içerir. Plak ülserasyonun bulguları (27);

1. Fokal depresyon veya plak yüzeyinde yırtık
2. Damar lümenine uzanan plak içindeki anekoik alan
3. Renkli doppler incelemede plak içerisinde renkler izlenmesidir.

Plaklar dörde ayrılır. Bunlar:

Tip 1: Tamamen hipoekoik plaklar

Tip 2: Hipoekoik ancak fokal ekojen alanlar içeren plaklar

Tip 3: Dominant olarak hiperekojen ancak hipoekojen alanlar içeren plaklar

Tip 4: Tümüyle ekojen karakterde plaklar

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

V.2.3.Stenozun değerlendirilmesi

Karotis stenozunu değerlendirilmesi transvers planda yani, damar uzun aksisine dik planda yapılmalıdır. Çap ve alan ölçümü ile bulunan sonuçlar birbirleriyle bazen tam olarak örtüşmeyebilir. Asimetrik plaklara bağlı olan

stenozlarda alan ölçümüne dayalı sonuçlar daha doğru olacaktır. Stenozun derecesi arttıkça plak yapısında bulunan kalsifikasyon görüntü kalitesini bozarak lümen çapının net olarak değerlendirilmesini engeller. Yumuşak yapıda plaklar ise ekojenik yapısı kan ile benzerlik göstereceğinden net ayırım yapılamayabilir. Total oklüzyonlarda da plak görüntüsü az olabilir. Bu gibi durumlar ele alındığında doppler usg daha net sonuçlar ortaya koyabilir. Bu nedenle gri skala inceleme tek başına stenozların görüntülenmesinde yeterli değildir.

V.3.SPEKTRAL ANALİZ

V.3.1.Normal doppler spektrum

Doppler spektrumu, hareket eden eritrositlerin yönlerinin ve hızlarının sayısal analizi ile grafik olarak gösterilmesidir. Karotis arterin oklüziv hastalıklarının tespitinde hız ölçümleri daha çok tercih edilmektedir. Spektral doppler analizi hızı y aksisinde, zamanı x aksisinde gösterir. Proba doğru akım sıfırın üzerinde gösterilirken, ters tarafa akım sıfırın altında gösterilir. Normal karotis arter frekans spektrumu sistolde dar iken, diastolde daha geniştir. Spektral çizgi ile baseline arasındaki siyah alana spektral pencere denir.(28) İnternal karotis arter ve eksternal karotis arterin farklı spektral dalgaları vardır.

ECA yüz kaslarının yüksek rezistanslı vasküler yatağını beslediği için, akımı periferel arterlerin akımına benzemektedir. Akım hızı sistolde keskin olarak yükselir ve distolde hızla düşerek sıfıra ulaşır veya geçici olarak akım terse dönebilir. ICA beyinin düşük dirençli vasküler yatağını besler. Bu nedenle ICA akımı karaciğer, böbrek ve plasenta akımına benzemektedir. Düşük dirençli arteryel dalga formunun özelliği, ileri yönde büyük miktarda akımın diastolde de devam etmesidir. CCA akımı dalga formu internal ve eksternal dalga formlarının birleşimidir. Ama CCA dalga formu internal karotis arterin dalga formuna benzer ve diastolik akım baseline'ın üzerinde kalır. Spektral analiz, maksimum olarak görülen stenozun proksimalinden, stenoz seviyesinden ve distalinden yapılmalıdır.

V.3.2.Spektral genişleme

Arteryel lümeninde bulunan aterosklerotik plakları eritrositlerin normal laminar akımını bozar. Eritrositler daha geniş bir hız yelpazesi içinde hareket ederler. Bu nedenle spektral çizgi genişler ve normalde siyah olan spektral pencereyi doldurur. Bu fenomene spektral genişleme denir. Spektral genişleme karotis arter stenozun derecesi ile orantılı olarak yükselir.(29) Psödospektral genişlemeye yüksek gain ayarları gibi teknik faktörler neden olabilir. Eğer spektral genişlemeden şüpheleniliyorsa gain ayarları düşürülmelidir. Spektral genişlemeye, örneklenen doppler volumünün çok büyük olması veya damar duvarına çok yakın yerleştirilmesi sebep olabilir. Akım paternlerinin karotis sistemin bazı yerlerinde değişmesi normaldir. Örneğin bu değişimlerin CCA'nın ECA ve ICA'ya dallandığı alan gibi, dallanan damarlarda görülmesi normaldir. Yine bu değişimlerin, damar çapında ani değişimin olduğu yerlerde de görülmesi normaldir. Spektral genişleme tortüöz seyirli karotis arterlerde, anevrizmalarda, disseksiyonlarda ve fibromusküler displazilerde görülebilir. (30)

V.3.3.Yüksek hızlı akım paternleri

Karotis stenozları çap olarak %50'yi aştığında alan olarak %70'i aştığında, hız değişiklikleri görülmeye başlar. Hız artışı stenoz artışına paralel olarak artar. Kritik stenozlarda yani %95'in üzerindeki stenozlarda hız azalabilir. Böyle durumlarda CDU ve PDU stenozun derecesini belirlemede önemli rol oynar. Hız artışları fokal olup, stenoz bölgesinde ve hemen stenoz bölgesi distalinde görülür. Stenozun daha distalinde hız artışı normale döner.(31)

Stenozun derecesi, gri skala incelemeye ve ICA peak sistolik hızı(PSV), ICA end diastolik hızı (EDV), CCA PSV, CCA EDV, peak sistolik ICA/CCA oranları ve end diastolik ICA/CCA oranları gibi PDU parametrelerine göre hesaplanır. PSV'nin yüksek dereceli stenozlarda stenozu hesaplamada doğru bir parametre olduğu

kanıtlanmıştır. 125 cm/sn'den az olan ICA PSV'si %50 çap stenozu ile, 125 ile 250 cm/sn arasında olan ICA PSV'si %50-75 çap stenozu ile, 250 cm/sn'den büyük olanlar %75-80 çap stenozu ile uyumludur. EDV'nin yüksek evre stenozların derecelerinin değerlendirilmesinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır. ECA stenozlarının değerlendirilmesinde belirlenmiş bir kriter yoktur. Buna benzer olarak CCA stenozları için belirgin bir kriter yoktur. Ancak stenoz bölgesinin 2 cm proksimali ve 2 cm distali görüntülenebiliyorsa, CCA stenozlarında periferik arter stenozlarında kullanılan kriterler kullanılabilir. Bu nedenle hızın stenoz bölgesinde proksimaline göre iki kat artması %50 stenozu, 3.5 kat artması %75 den fazla stenozu gösterir. Gri skala incelemenin ICA stenozlarında doğru bir yöntem olmasına karşın, CDU ve PDU'nun eklenmesi tanının güvenilirliğini artırır (32,33,34) . Çoğu veriler tek en iyi kriterin ICA PSV'si olduğu konusunda birleşirken, ICA/CCA PSV'nin en sensitif ve spesifik parametre olduğu varsayımında bulunulmuştur.

V.4.RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ (RDUS)

Renkli doppler ultrasonografi görüntüdeki akım hakkında bilgi verir. Kanın rengi, kanın proba göre yönüne göre değişir. Proba doğru gelen kan bir renkte görülürken, probadan uzaklaşan kan başka renkte görülür. Renk derecesi düşükse, akımın daha düşük hızlı olduğu anlaşılır. Hız arttıkça renk derecesi artar. Renkli doppler usg optimal akım duyarlılığı ile optimal ayarlarda yapılmalıdır. Akım rengi tüm damar lümenini doldurmalı ancak damar etrafındaki yumuşak dokuya saçılmamalıdır. Stenozun varlığı renkli doppler değişiklikleri ile saptanabildiği gibi, lümendeki daralma ile de saptanabilir. RDUS'nun anjiyografi ile yapılan karşılaştırmalarında benzer doğruluk, duyarlılık ve özgüllük bulunmuştur. Bununla beraber RDUS'nun birçok avantajı vardır. RDUS, inceleme süresini kısaltır, stenoz bölgesinin çabuk saptanmasını sağlar, böylelikle spektral analizi kolaylaştırır, ECA, ICA ayırımını yapmamızı sağlar, diagnostik güvenilirliği artırır, stenoz derecesinin hesaplanmasındaki doğruluğu artırır.

RDUS'nun dezavantajları arasında; açığa bağlı olması, artefaktlara açık olması, rezolüsyonun gri skaladan kötü olması, daha az spektral bilgi vermesi sayılabilir.(35)

V.5.İTERNAL KAROTİS ARTER STENOZU

Karotis arter oklüzyonu tanısı, damarda akım saptanmaması ile konur. Oklüzyona yakın yüksek dereceli stenozlarda, ince akıntı şeklinde akımdan yüksek hızlı jet akımlar elde edilir. Yalnızca gri skala inceleme ile, özellikle stenozu oluşturan plak anekoik veya kalsifik ise, rezidu akım saptamak zordur. Yüksek dereceli stenozların veya oklüzyonların varlığı, ipsilateral spektral doppler analizi incelenerek saptanabilir. Stenozun veya oklüzyonun proksimalindeki CCA veya ICA spektral doppler dalgaları asimetrik ve diastolün düşük veya olmadığı veya ters döndüğü yüksek dirençli akım olabilir. ICA total oklüzyonlarında, patent ECA veya bir dalı ICA olarak karıştırılabilir. Bu durumda ayırımı yapmak için ECA incelenirken süperfisyal temporal artere parmakla bası uygulanmasıdır. Renkli Doppler ultrasonografinin (RDUS) karotis arter stenozu derecelendirilmesinde kullanılan bu geleneksel kategorizasyonları, karotis arter stenozu ile ilgili yapılan çok merkezli kontrollü randomize klinik çalışmalarda belirlenen eşik stenoz dereceleri için uygunluk göstermediğinden, bu stenoz dereceleri için yeni dupleks kriterleri oluşturulmasını zorunlu hale gelmiştir.

V.6.KRANİYAL TOMOGRAFİ (BT) VE MRG YÖNTEMLERİ

Semptomatik olan hastalarda kraniyal tarama yapılması faydalı olacaktır. Bu sayede intrakraniyal lezyonlar ekarte edilebilecektir. Daha önce meydana gelmiş olan intrakraniyal infarkt sahaları belirlenebilecek ve de yeni iskemik alanlar tespit edilebilecektir. Özellikle kraniyal diffüzyon MRG'si ile eski ve yeni serebral infarktlar ekarte edilebilmektedir. Aynı zamanda BT veya MRG görüntüleme ile hemoraji ve infarkt arasındaki ayırım yapılabilmektedir. İskemik olayların

gelişiminden 24 saat sonra BT ile görüntüleme yapılabilmektedir. Ancak iskemik stroke sonrasında BT tamamen normal olabilir. Aynı zamanda kraniyal görüntüleme yöntemleri ileride trombolitik tedavi sonrasında tedaviden yaralanımı değerlendirmede de faydalı olacaktır.

V.7.MRG ve BT ANJİOGRAFİ

İntrakraniyal ve ekstrakraniyal damar görüntülenmesinde noninvaziv önemli yöntemlerdir. MR anjiografi ile akım ölçümleri ile ilerde ek hemodinamik bilgi elde edilebilecektir ve de vasküler anatomi görüntülenmesinde önemlidir. MRG anjiografi stenozun ciddiyetini ortaya koymada yararlıdır.

V.8.ARTERİOGRAFİ

Karotis arter stenozunu belirlemede standart referans olarak kullanılan dijital substraksiyon anjiyografinin (DSA) %0,4-4 gecici iskemik atak veya minör stroke, %0,5-1 major stroke ve hatta %1'den daha az ölüm riski mevcuttur. Buna ek olarak DSA'dan sonra açık nörolojik komplikasyon gelişmeyen hastalarda da mikroembolizasyondan dolayı minor asemptomatik infarktlar geliştiği gösterilmiştir. Bundan dolayı noninvaziv yöntemler özellikle renkli doppler ultrasonografi(RDUS) giderek daha da önem kazanmıştır. Çünkü RDUS noninvazif, komplikasyonsuz olduğu kadar doğruluk oranı yüksek bir görüntüleme yöntemidir.

Arteriyografi kullanımının gerekli olduğu durumlar;

1.Devre

- Doppler %50 üzerinde stenoz olması
- Ameliyata kontrendikasyon teşkil eden başka bir hastalığının olmaması

Koroner, periferik arter hastalığı gibi başka bir müdahaleyi gerektirir hastalığının olması.

2. Devre

- TIA geçirmiş veya TIA ile seyreden hastalarda.

3. Devre

• Akut hemipleji gelişmiş bir hastada şuuru açık ve doppler usg ile de ICA'in tam oklüde olduğu durumda vakit kaybetmeden anjiyografi olmaksızın müdahale edilebilir. Burada cerrahi zaman da önemlidir. Hastanın şuuru kapalı ve olayın üzerinden 8 saateden fazla geçmiş ise anjiyografi kontrendikedir.

4. Devre

Anjiyografi endikasyonu sınırlıdır. Eğer kontrateral bölgede darlık varsa kan akımı ve kollateral dolaşımı artırabilmek ve o tarafa müdahale edilebilirliği saptamak için anjiyografi yapılır.

VI. TEDAVİ

Karotis arter stenozunda tedavi hastanın semptomatik olup olmamasına, beklenen yaşam süresine, perioperatif mortalite oranlarına ve stenoz derecesine göre cerrahi tedavi, anjioplasti/stentleme ve/veya medikal tedavi olarak belirlenir. (1)

VI.1. CERRAHİ TEDAVİ-KAROTİS ENDARTEREKTOMİ

Karotis arter stenozları geleneksel olarak karotis endarterektomi ile tedavi edilir. Endarterektomi ile ilgili yapılan araştırmalardan iki tanesi NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) ve ECST (European Carotid Surgery Trial) olup en kapsamlı çalışmalardır. ECST ölçümlerine göre %70'in üzerindeki veya NASCET ölçümlerine göre % 85 üzerindeki semptomatik olgularda belirgin komorbid özellikleri olmayan, stoke riski yüksek olan hastaların cerrahi tecrübesi yüksek merkezlerde karotis endarterektomi (CEA)'den yarar göreceği belirtilmiştir. Karotis endarterektominin yararı stenozun derecesine ve de peroperatif komplikasyon oranına bağlıdır. ECST ve NASCET çalışmalarının verilerine göre yüksek peroperatif komplikasyonlar; serebral iskemik veya retinal olaylar geçiren, artan TIA veya stroke olayları olan, stroke sonrası ilk hafta içerisinde müdahale yapılan, aktif koroner arter hastalığı olan hastalar ve de bayan hastalar olarak tanımlanmıştır. Peroperatif stroke ve ölüm riski CEA yapılan hastalarda daha fazla gibi görünse de yapılan 2 yıllık takiplerde CEA'nin yüksek derecede stenozu olan hastalarda stroke ve ölüm riskini azalttığı belirlenmiştir.

NASCET çalışmasına göre %70-99 stenozlu olgularda risk azalması %12.5, %50-69 stenoz olgularda ise risk azalması %5. Ayrıca, NASCET çalışmasında, stenoz derecesi arttıkça endarterektominin potansiyel faydasının arttığı gösterilmiştir. ECST çalışmasına göre ise %70-99 stenozda risk azalması %12.9 ve de %50-69 stenoz için ise orta yarar söz konusudur. Oklüzyona yakın değerlerde stenoz olgularında ise yarar fazla sağlanamamaktadır.(36) Yeni çalışmalar kadınlarda CEA'nin

yararlarını araştırmakta ve erkeklerde görülen sonuçlar ile kıyaslamaktadır. (37) Karotis arter stenozu olan tüm hastaların yaklaşık olarak %75'i asemptomatiktir. Hem semptomatik hem de asemptomatik hastalarda stenozun derecesine göre stoke riski artmaktadır. Asemptomatik hastalarda stroke riski; %50-75 stenozu olanlarda %1-2, %75-90 stenozu olanlarda yılda %6 ve de %90 ve daha fazla stenozu olanlarda ise %8 (38). Asemptomatik hastalarla ilgili yapılan birçok çalışma mevcuttur. Asemptomatik hastalar ile ilgili yapılmış en geniş ve günümüzde en sözü geçen çalışma olan ACAS(Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)(39) sağlıklı ve koroner arter hastalığı olmayan %60 ve üzeri karotis arter stenozu olan hastalarda cerrahi tedavi uygulanmasını belirtiyor. Bu hastalarda 5 yıllık dönem sonuçlarında aspirin ile tedavi edilen gruba göre %66 gibi risk azalması söz konusudur. CEA'nin kadınlardaki durumu ise net olmayıp bu grupta erkeklere oranla peroperatif komplikasyon oranı daha yüksektir.(%3.6) Erkeklerde ise bu oran%1.7. Bütün veriler sonucunda tüm asemptomatik hastalar değil, %60 ve üzeri stenozu olan asemptomatik hastalar cerrahi olarak tedavi edilmelidir. ACAS çalışmasında verilen operatif mortalite(%0.14), stroke ve ölüm riski(%1.5) olup bu sonuçlar rutin yapılan CEA sonuçlarıyla kıyaslandığında çok düşük değerler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenlerden dolayı bazı otörler ise asemptomatik hastalarda CEA'yi %80 ve üzeri stenozlarda uygulamayı tavsiye ediyorlar. Orta derecede stenozu olan hastalarda 6 ay veya 1 senelik doppler usg kontrolleri yaptırmak ve agresif antiplatelet tedavi vermek, eğer kontroller sırasında en uygun tedaviye rağmen progresyon görülüyorsa cerrahi tedavi uygulanmasını ne sürüyorlar. Sonuç olarak; Amerikan Vasküler Cerrahi Derneğinin yayınladığı 2008 tarihli Karotis arter hastalıkları tedavisi klavuzunda, hastaların semptomatik olup olmadığına göre,

- Semptomatik hastada >%50 darlık varsa karotis endarterektomi ile birlikte etkin medikal tedavi
- \geq %50 darlık varsa ve perioperatif risk yükseğe karotis stentlemenin tedaviye alternatif olabileceği
- Asemptomatik hastada \geq %60 darlık varsa ve perioperatif risk düşükse karotis endarterektomi+etkili medikal tedavi önerilmektedir. (1)

VI.2.STENT UYGULAMASI

Ekstrakranial internal karotis arter darlıklarında KEA halen altın standart yöntemdir. Son zamanlarda karotis anjioplasti ve stent uygulaması ile relatif teknik kolaylığı nedeniyle ekstrakraniyal karotis arter stenozlarının tedavisine büyük ilgi vardır. Stent uygulamaları ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir ve de yapılan merkezler tarafından uzun dönem devamlılığı, maliyeti, güvenilirliği konusunda sonuçlar beklenmektedir. Bu standartlar CEA ile örtüşürse stent uygulamaları belki de hastanın seçimine göre tedavi prosedürü olarak uygulanacaktır.

Bunun dışında bazı hayvan deneyleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Karotis stentleme çok yüksek riskli hasta gruplarında, restenozlarda, servikal radyasyon uygulanan hastalarda ve bu konuda tecrübeli merkezlerde uygulanması daha uygundur. (1,40)

VI.3. MEDİKAL TEDAVİ

CEA ile ilgili yapılan çalışmalarda risk faktörlerinin ve ilaç tedavisinin önemi üzerinde durulmuştur. Tüm risk faktörleri; dislipidemi, hipertansiyon ve diabetes mellitus en uygun koşullarda tedavi edilmelidir. Ayrıca antiplatelet ve lipid düşürücü tedavi stroke riski olan hastalarda kullanılmalıdır. (41,42)

Antiagregan ilaçlar trombosit üzerinde değişik reseptörlere bağlanarak, değişik enzim inhibisyonlarında yer alarak trombositin adezyon, agregasyon veya sekresyon fonksiyonlarını bloke ederler. Ancak bu fonksiyonları bloke ederken hemostazın bozulmaması gerekir. Antiagregan ajanlardan Asetilsalisilikasit, dipiridamol ve tiklopidin inme tekrarının önlenmesinde kullanılmakta olup Asetilsalisilik asit bu ilaçlar içinde en çok kullanılanıdır. Arteriel iskemik stroke'lu hastalarda uzun dönem en büyük risk azaltıcı ilaç Asetilsalisilikasittir. Uzun süre günlük asetilsalisilikasit kullanımı İskemik stroke'lu hastalarda rekürrens oranını azaltır ve surveyi uzatır. Fakat major vasküler olaylarda risk azaltıcı etkisi yaklaşık %13'tür ve yüksek riskli intraserebral hemorajide uygulanamaz. Asetilsalisilikasitin

yetersiz kaldığı hastalarda yapılan araştırmalar ilacın herkeste aynı etkiyi yapmadığını göstermektedir. (43,44,45) Kendilerini ‘Antiplatelet Trialists Collaboration’ olarak tanımlayan araştırcıların herhangi bir vasküler olaydan korunmada antiplatelet tedavinin yerini araştıran, randomize çalışmalarını bir arada değerlendirerek yaptıkları metaanalizde, sadece inme veya geçici iskemik atak geçiren hastalarda antiplatelet tedaviyi araştıran 17 çalışmanın sonuçları ayrıca değerlendirilmiş ve diğer antiplatelet ajanların miyokard enfarktüsü (MI); inme ve vasküler ölümü önlemede aspirinden üstün olduğunu gösteren bir bulgu elde edilememiştir.

Clopidogrel ve asetilsalisilikasit ile yapılan CAPRIE çalışmasında clopidogrel ile asetilsalisilik asite göre İskemik inme, MI veya vasküler ölüm görülmede %8.7 oranında relatif risk redüksiyonu sağlandığı (p=0.043) gösterildi. İnme grubunda inme, MI veya vasküler ölüm görülme oranında clopidogrel ve aspirin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. European Stroke Prevention Study-2 (ESPS-2) adlı çalışmada düşük doz asetilsalisilikasit ve yavaş etkili dipiridamolün tek başına sekonder korunmada etkili olduğu gösterilmiş olup diğer önemli bir sonuç da aspirin ve dipiridamolün birlikte verilmesi halinde inme riskinde sağlanan azalmanın bu iki ilacın tek başına verilmesinden sağlanan yararın toplamı kadar olmasıdır.(46)

Bir selektif fosfodiesteraz-3 inhibitörü olan Silostazol, platelet agregasyonunu irreversibl olarak inhibe eder, enflamasyonu, endotelial disfonksiyonu, intimal hiperplaziyi ve düz kas hücre proliferasyonunu azaltır ve vazodilatör etkilere sahiptir. Ek olarak ateroskleroz başlangıcını engeller, damar endotelini korur ve iskemik stroke’lu 1095 hastada major vasküler riski azalttığı gösterilmiştir.(43,47,48) İnsan çalışmalarında da faydalı hemodinamik etkileri olduğu gösterilmiştir. Silostazol’ün oral kullanımı ankle-brakial indeksi artırıp intermittan kladikasyonu azaltır ve koroner stentleme sonrası trombotik komplikasyonların önlenmesinde klopidogrel kadar etkili ve güvenlidir. Diyabetli hastalarda karotis intima-media kalınlığını azaltır. Silostazol’ün stroke’un sekonder korunmasında etkili olduğu ve laküner enfarktli hastalardaki vasküler olayların rekürrensinden korunmada etkili olduğu

gösterilmiştir. Ayrıca semptomatik intrakranial arteriyel stenozlu hastalarda stenotik kısmın progresyonunu önlediği bildirilmiştir. (45,49)

Tablo-1‘de son yıllarda kullanılan klavuzlarda inmede antiagregan ilaç ve doz önerileirnin ülkelere göre farklılıkları gösterilmektedir. (44)

Tablo-1. İskemik İnmede Antiagregan Tedavide Kılavuzlarda Yeralan İlaç Önerileri

KILAVUZLAR	1.SIRA	2.SIRA
AHA 1999(ABD)	ASA 50-325mg	ASA+Dp/Tp/Cp
Japonya 2004	ASA 75-150mg Tp 200mg	Cilostazol
ESC 2004 (Avrupa)	ASA 75-150 mg	Cp
İngiltere 2004	ASA 50-300 mg	ASA+Dp/Cp

ASA: Asetilsalisilik asit, Dp:Dipiridamol, Tp:Tiklopidin, Cp:Clopidogrel

Pentoksifilin hemoreolojik bir ajan olup, eritrosit fleksibilitesini arttırarak, kan vizkositesi ve trombosit agregasyonunu azaltarak trombüs oluşumunu engeller ve bir vazodilatör olan prostasiklin sentezini arttırır. İskemik inmede kan akımını olumsuz etkileyen hematokrit artışı, eritrosit fleksibilitesinde azalma, fibrinojen seviyesinde artış ve eritrosit agregasyonu gibi anormal bulguların varlığı bilinmektedir. Pentoksifilin hemoreolojik etkileri sayesinde özellikle mikrosirkülasyon bölgesinde dolaşımı artırıcı etkisi olan bir maddedir.(50)

VII. AMAÇ

Çalışmamızdaki amacımız, 2009–2011 yılları arasında, karotis arter stenozu saptanmış, cerrahi veya girişimsel tedavi planlanmayan hastalarda Asetilsalisilik asit ve Silostazol tedavilerinin hastalığın klinik seyri ile ICA'daki stenoz yüzdesi, çap boyutu, akım hızı (Vmax), gelişen direnç miktarı (RI), intimal kalınlaşma (IMK) ve plak büyüklüğü üzerine olan etkilerini belirlemektir.

VIII. MATERYAL METOD

Çalışmamızda, hastanemize 2009–2011 yılları arasında karotis arter stenozu nedeniyle başvuran cerrahi veya girişimsel tedavi planlanmayan hastalar incelendi. Bu süre içerisinde cerrahi veya girişimsel tedavi planlanmayan karotis arter stenozlu 40 tane hasta kayıt edildi. Bu hastaların, fizik muayene ve anamnez bilgileri ile ultrason ve laboratuvar tetkiki sonuçları elde edildi. Hastalara polikliniğimize ilk başvuru tarihlerinde yapılacak olan çalışmanın amacı ve kapsamı anlatıldı. Hastanemizde bulunan etik kuruldan çalışmanın başlaması ve devamı için onay alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara karotis arteriyel doppler usg çekimi amacıyla hastanemiz radyoloji bölümü ile irtibat kurularak randevu ayarlandı. Çalışmaya 40 hasta ile devam edildi. Çalışma grubuna alınan hastaların karotis doppler usg randevuları hastaların uygun zamanları ve çalışmada yer alan doktorların çalışma saatleri göz önüne alınarak ortak kararlar alındı. Hastaların randevu gün ve saatlerinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümünde incelemeleri yapıldı. Hastaların çalışmayı kabul ettiklerine dair hasta onam formu imzalatıldı (25.06.2009,164). Hastaların genel fizik muayeneleri, hemogram ve biyokimya tahlilleri yapıldı, kullandıkları ilaçlar gözden geçirildi ve şikâyetleri ve yandaş hastalıkları sorgulandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara

kullanım hikayeleri, kullanılan ilaçlar, semptom mevcudiyeti, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi ek hastalıklarının olup olmadığı, aile öyküsü, daha önce geçirilmiş olan operasyonlar, kalıcı nörolojik disfonksiyon varlığı ve de hastaların tedavi öncesi yapılan karotis doppler usg tetkikleri takip parametreleri yönünden incelenerek tüm bu demografik veriler kayıt edildi. Hastalar kullanmaları gereken antiplatelet ajana göre (silostazol 2X100mg PO veya asetilsalisilikasit 1X150 mg PO +pentoksifilin 2X600 mg PO) gruplandırıldı ve antiagregan tedavi ile diğer ek hastalık ve risk faktörlerine yönelik tedaviler önerildi.

Hastaların 3 ve 6 ay sonra kontrol fizik muayeneleri, semptomlarının durumu ve kullanmakta olduğu ilaçların sorgulaması yapıldı, hemogram ve biyokimya tahlilleri ile kontrol karotis doppler usg tetkiki yapıldı. Bu tetkik Radyoloji Bölümünde her hastaya aynı doppler cihazı (Logiq 9 Colour Duplex-scan General Electrics USA) ile ve de aynı radyoloji uzman ve asistan ekibi tarafından uygulandı.

Tüm veriler dökümante edilerek SPSS 17.0 sisteminde istatistiksel hesaplamaları yapılarak sonuçlar elde edilmiştir.

IX. SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın yaş ortalaması 63.57 ± 25 (40-84 yaş aralığında) idi. Hastaların %47,5'i (19) kadın %52,5'i (21) erkek idi. Hastaların medikal tedavi sonrası kontrol doppler usg arasında geçen süre ortalama 6 ay idi. Hastaların takip süreleri 6 ay idi. Hastaların %65'inde hipertansiyon, %32.5'inde ise diabetes mellitus, %42.5'inde periferik arter hastalığı, %12.5'inde koroner arter hastalığı mevcuttu. Sigara kullanımı hikayesi %37.5 hastada mevcut iken, hastaların %57.5'inde hiperlipidemi mevcut idi. Hastaların %82.5 kadarında tedavi öncesinde belirgin semptomlar olmakla birlikte bu semptomlar; baş dönmesi ve dengesizlik (30), stroke (6), senkop (15), amaurosis fugax (8) olarak hastalar tarafından tanımlanmıştır.

Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik verileri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo-2. Hastaların Demografik Özellikleri

Yaş (yıl)	63,57 (40-84)
Kadın Cinsiyet (%)	47,5 (19)
Takip Süresi (ay)	6 ay
Hipertansiyon (%)	65 (26)
Diabetes Mellitus (%)	32,5 (13)
Hiperlipidemi (%)	57,5 (23)
Koroner Hast. (%)	12,5 (5)
Periferik Arter Hast. (%)	42,5 (17)
Geçirilmiş Stroke (%)	15 (6)
Sigara içiciliği (%)	37,5 (15)
Semptom mevcudiyeti (%)	82,5 (33)

Silostazol (n=20) ve Asetilsalisilikasit+Pentoksifilin (n=20) tedavi gruplarındaki hastaların başlangıç klinik özellikleri birbirleriyle benzerdi (Tablo-3). Her iki gruptaki hastaların kadın ve erkek oranları ile diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, geçirilmiş stroke ve sigara kullanım öyküsü oranları benzerdi. Silostazol tedavi grubunda periferik arter hastalığı mevcudiyeti asetilsalisilikasit+pentoksifilin tedavi grubundan daha fazla idi ($p<0.05$). Her iki gruptaki hastalar tarafından başlangıçta belirtilen semptomlar ve sayıları; baş dönmesi ve dengesizlik, stroke, TIA, senkop, amaurosis fugax, sefalji öyküleri birbirleriyle benzerdi.

Tablo-3. Hastaların Başlangıç Klinik Özellikleri

	Silostazol Grubu (n=20)	Asetilsalisilik asit+Pentoksifilin grubu (n=20)
Yaş	61,55 (40-76)	65,6 (45-84)
Erkek Cinsiyet	11 (%55)	10 (%50)
Risk faktörleri		
Diabetes Mellitus	6 (%30)	7 (%35)
Hipertansiyon	12 (%60)	14 (%70)
Hiperlipidemi	12 (%60)	11 (%55)
Koroner Arter Hast.	3 (%15)	2 (%10)
Periferik Arter Hast.	11 (%55)	6 (%30) *
Geçirilmiş Stroke	3 (%15)	3 (%15)
Senkop	7 (%35)	8 (%40)
A.Fugax	4 (%20)	4 (%20)
Stereotipik semptomlar	14 (%70)	16 (80)
Kontralateral Hemiparezi	2 (%10)	3 (%15)
Sigara İçiciliği	9 (%45)	6 (%30)

*: $p<0.05$

Takip parametreleri olan ICA lümen çapı, ICA plak boyutu, ICA Vmax, RI değerleri, ICA stenoz yüzdesi, ICA intima-media kalınlığı (IMK) ve LDL ve Glukoz değerleri başlangıç döneminde her iki grupta da benzerdi (Tablo-4).

Tablo-4. Hastaların Başlangıç Takip Parametreleri Değerleri

Değişken	silostazol grubu (n=20)	asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubu (n=20)
ICA Vmax(cm/sn)	59,35±19,89	60,40±21,84
ICA RI	64±7,93	66,10±7,98
ICA IMK (mm)	0,94± 0,25	0,91±0,25
ICA Lümen Çapı(mm)	5,09	5,35
ICA Stenoz yüzdesi(%)	27,5	23,20±9,5
ICA Plak büyüklüğü(mm²)	21,49	21,78
Glukoz(mg/dl)	139,05	121,43
LDL(mg/dl)	131,68±32,71	109,81

Başlangıç ICA intimal kalınlıkları her iki grupta da benzerdi (silostazol grubunda 0.94±0.05mm, asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubunda 0.91±0.04mm). Silostazol grubundaki hastaların 19 (%95)'unda ve asetilsalisilikasit+Pentoksifilin grubundaki hastaların 20 (%100)'sinde medikal tedavinin 6. ayında kontrol ICA intimal kalınlıkları ölçüldü. Ortalama ICA intimal kalınlığı 6 ay sonraki kontrollerde, silostazol grubunda önemli ölçüde (%12,7) ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış bulundu (kontrol İMK=0.82mm,p= 0,009) ve asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubundaki azalma (%2) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (kontrol

İMK=0.89mm, p=0,924). Başlangıçta her iki grupta benzer olan plak büyüklükleri (silostazol grubunda $21.49\pm 5\text{mm}^2$ ve asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubunda $21.78\pm 8\text{mm}^2$) 6 ay sonraki kontrol ölçümünde silostazol grubunda 20 (%100) ve asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubunda 18 (%90) hastada ölçüldü. ICA plak büyüklüğü hastaların 6 ay sonraki kontrollerinde, silostazol grubunda önemli ölçüde (%44,2) ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış bulundu (kontrol plak büyüklüğü= 11.98mm^2 , p=0,000) ve asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubunda plak büyüklüğündeki azalma oranı da (%34,8) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (kontrol plak büyüklüğü= 14.19mm^2 , p=0.039). Silostazol grubunda 6 ay sonra ölçülen ICA'daki stenoz yüzdesi anlamlı oranda (%48,5) azalmış olarak bulundu (kontrol stenoz yüzdesi= 14.35 , p=0,000) ve asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubunda kontrol ICA stenoz yüzdesi de anlamlı ölçüde (%30) azalmış olarak saptandı (kontrol stenoz yüzdesi= 16.15 , p=0,004). Silostazol grubunda ICA lümen çapı kontrol ölçümlerinde artmış (%5,5) olarak saptandı (kontrol lümen çapı= 5.37mm , p=0,026) ve asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubundaki artış (%5,9) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (kontrol lümen çapı= 5.67 , p=0,139). ICA Vmax değerinin 6 ay sonraki kontrol tetkiklerinde silostazol grubunda azalma oranı (%13,8) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (kontrol Vmax= 51.15cm/sn , p=0,064) ve asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubundaki azalma (%8,3) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (kontrol Vmax= 55.35cm/sn , p=0,237). ICA RI değerleri silostazol grubu kontrollerinde azalmış (%1,4) olarak saptandı, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (kontrol RI= 62.67 , p=0,332) ve asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubunda ise artmış (%4,2) (kontrol RI= 68.90 , p=0,654) olarak saptandı.

LDL değerleri kontrol ölçümlerinde silostazol grubunda anlamlı oranda (%37,6) azalmış bulundu (kontrol LDL= 82.07mg/dl , p=0,000), asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubundaki azalma oranı (%15) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (kontrol LDL= 93.15mg/dl , p=0,115). Glukoz değerleri kontrol ölçümlerinde silostazol grubundaki azalma oranı (%13.2) anlamlı bulunmadı (kontrol Glu= $120,6\text{mg/dl}$, p=0,327), asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubundaki azalma oranı (%5,7) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (kontrol Glu= $114,5\text{mg/dl}$, p=0,959) (tablo-5)

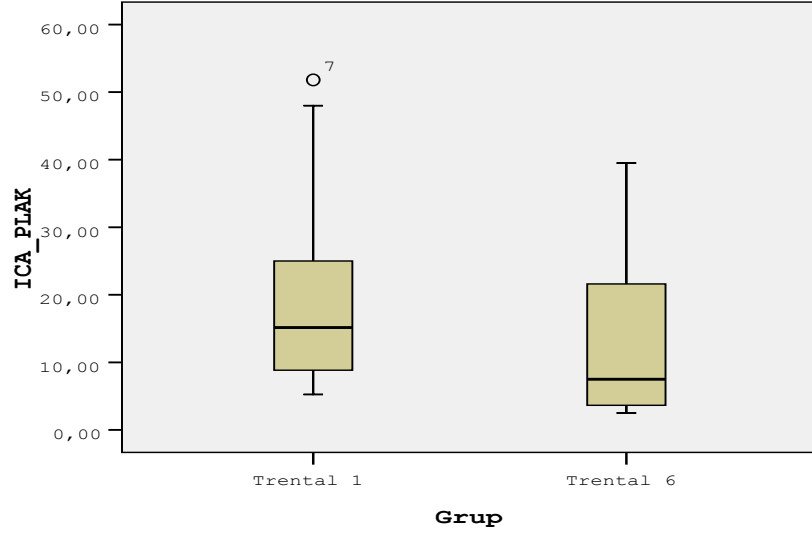
6 aylık takip süresince her iki gruptaki hastalarda da yeni stroke, TİA, MI ve ölüm gibi klinik olaylar gözlenmedi. Semptom görülme sıklığı açısından kontrolde iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı; sırasıyla silostazol grubunda ve asetilsalisilikasit+pentoksifilin grubunda stereotipik semptomlar (8,13), A.fugax (2,3), Kontralateral Hemiparezi (1,3), Sefalji (12,8) olarak bulundu. Takip süresince her iki grubun arteriyel tansiyonları medikal tedavi ile kontrol altında tutuldu. Her iki grubun 6 aylık kontrollerinde kanama da dahil önemli yan etki gözlemlenmedi.

Tablo-5. Hastaların başlangıç ve medikal tedavinin 6. ayındaki takip parametrelerine ait değerler

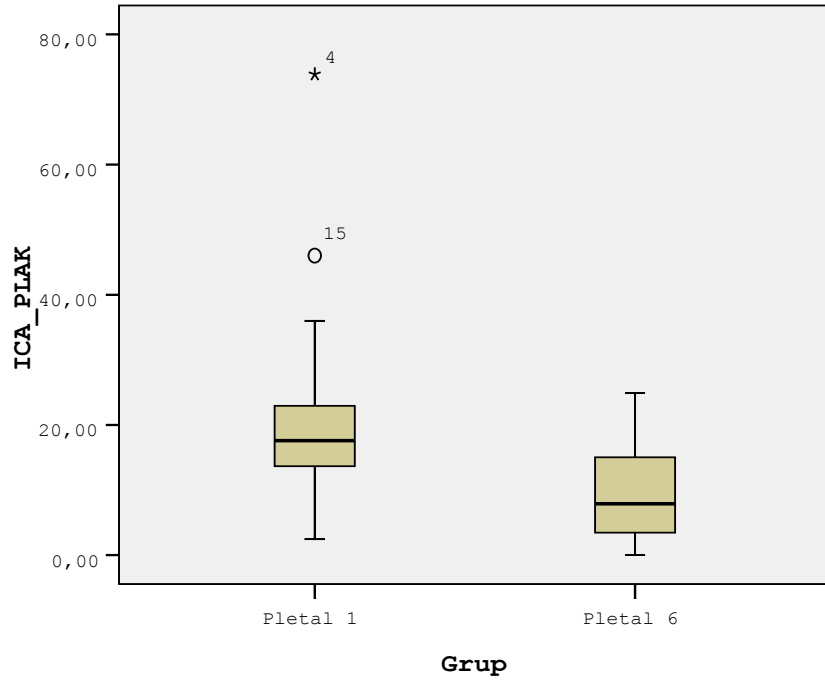
Değişken	Silostazol grubu (n=20)			Asetilsalisilikasit+Pentoksifilin grubu (n=20)				
	Başlangıç	6. ay kontrol	Değişim Yüzdesi	P değeri	Başlangıç	6. ay kontrol	Değişim Yüzdesi	P değeri
ICA İMK (mm)	0,94 ±0,25	0,82 ±0,14	%12,7	0,009	0,910 ±0,25	0,89 ±0,22	%2	0,924
ICA Plak boyutu (mm ²)	21,49	11,98	%44,2	0,000	21,78	14,19	%34,8	<u>0,039*</u>
ICA Lümen çapı (mm)	5,09	5,37	%5,5	0,026	5,35	5,67	%5,9	0,139
ICA Stenoz Yüzdesi (%)	27,9	14,35	%48,5	0,000	23,2 ±9,5	16,15 ±10,9	%30	<u>0,004*</u>
ICA Vmax(cm/sn)	59,35 ±19,8	51,15 ±17,6	%13,8	0,064	60,4 ±21,8	55,35 ±20,1	%8,3	0,237
ICA RI	63,6 ±7,9	62,67 ±6,6	%1,4	0,332	66,1 ±7,9	68,9 ±26,0	%4,2	0,654
LDL (mg/dl)	131,68 ±32,7	82,07 ±25,8	%37,6	0,000	109,81	93,15	%15	0,115
Glukoz (mg/dl)	139,05	120,6	%13,2	0,327	121,43	114,5	%5,7	0,959

Şekil 4: Pentoksifilin+ASA (A) ve Silostozol (B) gruplarının ICA Plak Boyutu

A)

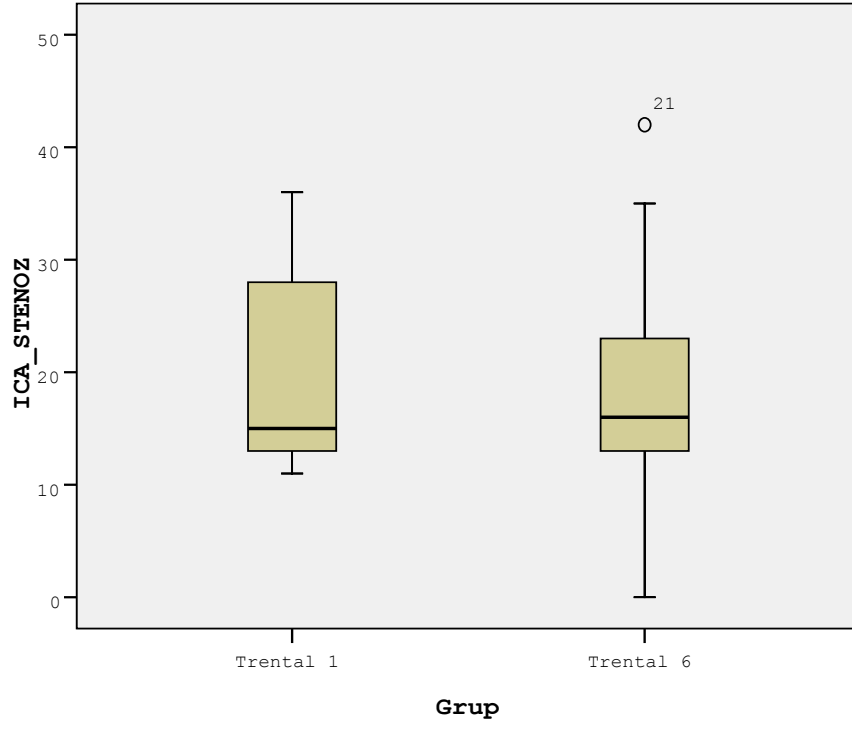


B)

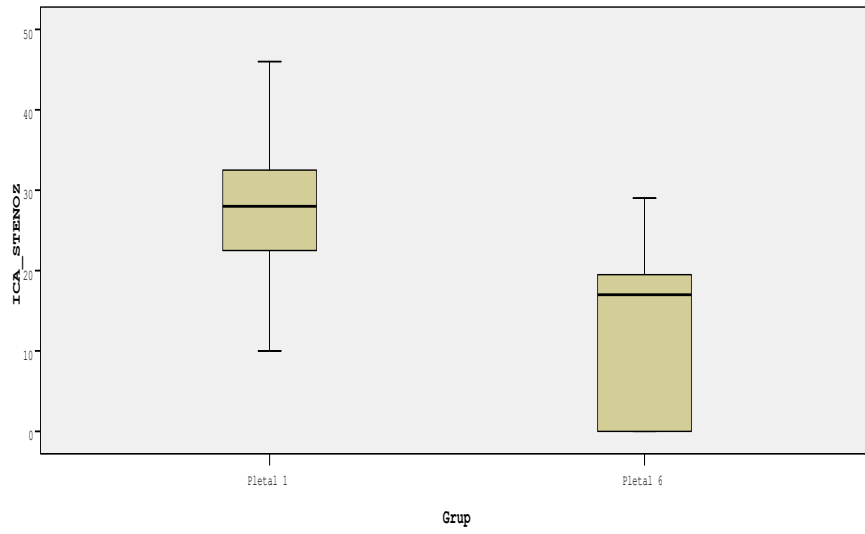


Şekil 5: Pentoksifilin+ASA (A) ve Silostozol (B) gruplarının ICA Stenoz Yüzdeleri

A)



B)



X.TARTIŞMA

Karotis arter stenozu medikal tedavisi sonuçları ile ilgili yapılan birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan iki tanesi NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) ve ECST (European Carotid Surgery Trial) olup bu konuda en kapsamlı çalışmalardır.

Silostazolün klodikasyonu olanlarda yürüme mesafesini artırmadaki etkinliği ispatlanmıştır. Ancak sekonder kardiyovasküler korumada plasebodan daha etkili olduğu gösterilmemiştir. Egzersizin platelet fonksiyonları üzerine olan direkt etkisi hala net olarak tanımlanmamıştır (43-45).

Çalışmamızda ise yürüme mesafesine olumlu bir etkisi gösterilememiş ancak literatrdaki çalışmalardan farklı olarak plak boyutuna etkisi net bir şekilde ortaya konabilmiştir.

Daha önceki çok merkezli çalışmalarda silostazolün klodikasyon mesafesini artırdığı gösterilmiştir (47). Bu çalışmalarda silostazolün sadece platelet aktivasyonu üzerindeki etkisine odaklanılmıştır. Çeşitli popülasyonlarda aspirin ve silostazolün platelet aktivasyon belirteçleri üzerine etkileri daha önceden çalışılmıştır.

Koroner ve serebrovasküler hastalığı olan hastalar arasında sekonder kardiyovasküler koruma faydaları gösterilmiştir. Silostazol ile kombinasyon tedavisinin antiplatelet etkisi iskemik kalp hastalıklı vakalarda çalışılmıştır ve iki çalışmada daha önce aspirin ve silostazol tedavisinin platelet agregasyonunu aspirin monoterapisinden daha büyük derecede inhibe ettiğini göstermiştir. Halen PAH'lı egzersize maruz bırakılan hastalarda kombinasyon tedavisinin etkisini gösteren hiçbir çalışma yayınlanmamıştır (48,50).

Çalışmamızda ise ASA+ pentoksifillin gibi klasik tedaviye karşı tek başına denenmiş ve karotis arter stenozlarında özellikle uzun dönemde belirgin farklılık yaratmıştır.

Silostazolün platelet yüzey P-selektin ekspresyonu üzerine olan etkisi daha önce in vitro ve in vivo olarak çalışılmıştır (45,48). Koroner stentleme yapılan olgularda faydalar belirlenmiştir. Ayrıca silostazolün kendisinin, arteriyosklerozis obliteranslı hastalarda dipridamol ile birlikte uygulandığında platelet-yüzey P-selektin ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir. Eks vivo çalışmalarda silostazolün agonist ile indüklenen P-selektin ekspresyonunu inhibe ettiği de iyi bir şekilde gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda kombine aspirin ve silostazol tedavisinin bazal P-selektin ekspresyonunda bir yararı olduğu gösterilememiştir. Bununla birlikte egzersiz sonrasında net bir yarar görülmüştür. Aspirin/ plasebo tedavisi ile gözlenen egzersiz ile indüklenen P-selektin ekspresyonu, silostazol/aspirin kombinasyon tedavisi ile önledi. Egzersiz ile indüklenen platelet aktivasyonu hala bir tartışma konusudur ve muhtemelen iskemi-reperfüzyon hasarı, stenotik lezyonlardan geçen kanın yarattığı yırtılma stresi ve katekolamin salınımının bir kombinasyonudur. Eks vivo çalışmalar silostazolün yırtılma stresi ile indüklenen P-selektin ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Bu durum mevcut çalışmadaki egzersiz sonrası gözlenen faydalı etki ile uyumludur. En azından bir eks vivo çalışmada silostazolün yırtılma stresini takiben gözlenen P-selektin ekspresyonunu baskılamada aspirinden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada gözlenen kombinasyon tedavisi etkinliği eks vivo çalışmaların sonuçlarından öngörülebilir ve yırtılma ile indüklenen platelet P-selektin ekspresyonu üzerine olan etkisi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda ise klinik istatistiksel anlamlı fark gösterilemese de radyolojik olarak yararı ortaya konmuştur. Klinik yararın gösterilememesini çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığına bağlamak mümkün olabilir.

Silostazolün platelet agregasyonu üzerine etkisi daha önce hem izole hem de diğer antiplatelet ajanlar ile kombinasyon halinde çalışılmıştır. Silostazolün sağlıklı kişiler, CAD ve PAD hastalarından elde edilen kanda çeşitli agonistlere agregasyon cevabını inhibe ettiği gösterilmiştir. Benzer etkiler aspirin ile de açıklanmıştır.

Çalışmamız ise tek başına tedavinin sonuçlarını klasik yöntemle kıyaslayarak araştırmasıyla diğerlerinden ayrılmaktadır.

Pentoksifillin teofilin benzeri ksantin türevi bir ilaçtır. Etkisini fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek gösterir. Terapötik etkinliğini kan akımı ve dokuların oksijenlenmesini arttırarak yapar. Eritrositlerin fleksibilitesini, deformabilitesini ve akışkanlığını arttırır. Pentoksifilin klinikte esas olarak vasküler yetmezliği olan hastalarda mikrovasküler dolaşımı iyileştirmek amacıyla kullanılır. Bunun eritrosit içinde fosfodiesterazın inhibisyonuna bağlı cAMP düzeyinin artmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Trombositleri etkileyerek agregasyon yeteneklerini azaltır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda pentoksifilinin doku oksijenizasyonunu ve kapiller dolaşımı iyileştirici özelliklerinin yanı sıra ksantin oksidazı inhibe ederek süperoksit (SO) ve hidroksil (OH) radikalleri oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Serbest oksijen radikallerini nötralize eder. Fosfolipaz A2'yi inhibe ederek prostosiklin salınımını arttırır. Nötrofillerin infiltrasyon ve aktivasyonunu azaltır (50).

Son zamanlarda pentoksifilinin reperfüzyon hasarı üzerine olan etkisi son zamanlarda dikkat çekmiştir. Sitolozdeki kalsiyum(Ca) miktarını azaltarak serbest oksijen radikallerinin hücrede yaptıkları hasarı önlediği düşünülmektedir. Hücre içi Ca miktarının artması ksantin oksidazı aktive eder. Pentoksifilin tarafından inhibe edilen fosfolipaz A2 hücre içindeki depolardan Ca salınımını arttırır.

Pentoksifilinin çok sayıda saptanmış veya potansiyel kullanım alanı mevcuttur.

Bu klinik kullanımlar şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Hiperkoagülatif durumlar
- Vazooklüziv Hastalıklar
- İmmun Yetmezlikler

Çalışmamızda ise yine kontrol grubu olarak pentoksifillin seçilmiş ve klasik bütünleyicisi ASA ile kombine edilmiştir. Ancak sonuçlar özellikle silastazole nazaran tatminkar bulunmamıştır.

Bu çalışmanın amacı revaskülarizasyona uygun olmayan karotid arter stenozlu hastaların medikal tedavisinde kullanılan güncel ilaçların 6 ay süreyle hastalığın prognozuna, karotis arter çapı, stenoz yüzdesi, intimal kalınlık, akım hızı, direnç artışı ve plak büyüklüğüne ve semptomatoloji üzerine etkilerini ve etkilerinin farklılıklarının araştırılmasıdır.

Medikal tedavinin 6. ayındaki kontrollerde ICA Vmax, Stenoz yüzdesi, Plak büyüklüğüne İntimal kalınlık parametrelerinde her iki grupta azalma saptanmış olup Silostazol grubundaki azalma miktarı aynı zamanda istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. Kontrol ICA çapı her iki grupta artmış bulundu ve yine silostazol grubundaki çap artışı istatistiksel olarak daha anlamlıydı. Kontrol ICA RI parametresi silostazol grubunda azalmış ASA+Pentoksifilin grubunda ise artmış olarak saptandı. Her iki gruptaki hastalarda da MI, inme ve ölüm gibi komplikasyonlar gözlenmedi. İlaçların semptomatoloji üzerine etkileri benzer olarak saptanmakla birlikte yine silostazol grubunda semptomlardaki azalma daha fazla idi. Bu çalışmanın sonuçları bize Karotis Arter Stenozu medikal tedavisinde risk faktörlerinin tedavisi yanı sıra Silostazol tedavisinin etkin olduğu yönünde bulgular göstermiştir. Cerrahiye alınması düşünülmeyen olgularda Silastazol gerek tek başına gerekse kombine olarak düşünülmesi gereken medikal tedavi seçeneklerinden biri olarak ortaya çıkmaktadır.

XI. KAYNAKLAR

1. AK Bozkurt. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Periferik Arter ve Ven hastalıkları kılavuzu. Güneş Tıp Kitabevleri,Ankara,2008:74-80.
2. K-S Cheng, DP Mikhailidis, G Hamilton, AM Seifalian. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. Cardiovascular Research,Elsevier,2002;54:528-538
3. Kaplan A. Sobotta insan anatomisi atlası. 1.cilt. Türkçe 3. Baskı(Urban /SchWarzenberg) Beta Basım Yayım Dağıtım AŞ. İstanbul. 1990; 147.
4. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR,et al: The Stoke Data Bank: Design, methods, and baseline characteristics. Stroke 19:547-554, 198
5. Rumack C M , Wilson S R ,Charboneau J W. Diagnostic Ultrasound . Second Edition, New York: Mosby, 1998; 885-916.
6. Berkow R, Fletcher A J , Chir B. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy . Sixteenth Edition, Rahway, N. J. : Merck Research Laboratories, 1992;406-414.
7. Gonzales FC , Doan T H, Han S S, et all. Vascular Imaging : Angiography and the New Modalites. Extracranial Vascular Angiography. Radiologic Clinics of North America. 1986; 24: 419-451. Antonella L, Luigi MB, et al. Inflammation as a Possible link between Coronary and Carotid Plaque Instability. Circulation. 2004; 109: 3158-3164.
8. Biler J, Love BB : Vascular Disease of the Nervous System . In; Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM; Marsden CD (eds). Neurology in Clinical Practice. 3 th ed. Vol 2. USA: Butterworth-Heinemann, 2000: ch 57, 1125-1166.
9. Wolf PA, D'Agostina RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a Risk Profile From the Framingham Study. Stroke. 1991; 22: 312-318.

10. Cerebrovascular Disease. In; Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). Principles of Neurology . 6th ed. USA: Mc Graw Hill Co, 1997; ch. 34: 777-873.
11. Gilroy J: Cerebrovascular Disease. In Basic Neurology . 3rd ed. USA: Mc Graw Hill Co, 2000; ch: 225-277.
12. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, Yücesahil 4-446.
13. Kılıçturgay K: Aterosklerozda İmmünopatogenez. İmmünoloji. 2003; 238-239-240-241.
14. Kempczinski RF. The Chronically Ischemic Leg: An Overview. In: Rutherford RB, (Ed) Vascular Surgery 5. th ed. WB Saunders Co, 2000, pp: 917-927
15. Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Tron A, Lannertz H, Minale C. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. Ann Neurol. 26: 759-65, 1989.
16. European Carotid Surgery Trialists Group. MRC European carotid surgery trial: interim result for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. Lancet 1991;337:1235–1243.
17. Excutive Committee for ACAS Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995;273:1243–1421.
18. Fontenelle LJ, Simpler SC, Hanson TL. Carotid duplex scan versus angiography in evaluation of carotid artery disease. Am Surg 1994; 60:864-868.
19. Hood DB, Mattos MA, Mansour A ve ark. Prospective evaluation of new duplex criteria to identify 70% internal carotid artery stenosis. J Vasc Surg 1996;23:254-261.
20. Friedman SG, Hainline B, Feinberg AW et al. Use of diastolic velocity ratios to predict significant carotid artery stenosis. Stroke;19:910-912. 1988

21. Hunink MGM, Polak JF, Barlan MM et al. Detection and quantification of carotid artery stenosis: efficacy of various Doppler velocity parameters AJR; 160:619-625. 1993
22. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999 Jan 7;340(1):14-22.
23. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Stroke. 1996 Feb;27(2):224-31.
24. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007 Jan 30;115(4):459-67. Epub 2007 Jan 22.
25. Reilly LM, Lusby RJ, Hughes L et al. Carotid plaque histology using real time ultrasonography: clinical and therapeutic implications. Am J Surg.146:188-193.1983
26. Lusby RJ, Ferrell LD, Ehrenfield WK et al. Carotid plaque hemorrhage: its role in production of cerebral ischemia. Arch Surg. 117:1479-1488. 1982
27. Persson AV, Robichaux WT, Silverman M. The natural history of carotid plaque development. Arch Surg.118:1048-1052.1983
28. Carroll BA. Carotid sonography. Radiology 178:303-313. 1991
29. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. N Engl J Med;325:445-453. 1991
30. Chang YJ, Golby AJ, Albers GW. Detection of carotid stenosis. Stroke; 26:1325-1328.1995

31. Jacobs NM, Grant EG, Schellinger D et al. Duplex carotid sonography: criteria for stenosis, accuracy, and pitfalls. *Radiology*;154:385-391. 1985
32. Kassam M, Johnston KW, Cobbold RSC. Quantitative estimation of spectral broadening for the diagnosis of carotid arterial disease: method and in vitro results. *Ultrasound Med Biol*; 11:425-433. 1985
33. Friedman SG, Hainline B, Feinberg AW et al. Use of diastolic velocity ratios to predict significant carotid artery stenosis. *Stroke*;19:910-912. 1988
34. Hunink MGM, Polak JF, Barlan MM et al. Detection and quantification of carotid artery stenosis: efficacy of various Doppler velocity parameters *AJR*; 160:619-625. 1993
35. Faught WE, Mattos MA, Van Bemmelen et al. Color flow duplex scanning of carotid arteries: new velocity criteria based on receiver operator characteristic analysis for 51 threshold stenoses used in the symptomatic and asymptomatic carotid trials. *J Vasc Surg*;19:818-828. 1994
36. European Carotid Surgery Trialist's Collaborate Group (ESCT): MRC European Carotid Surgery Trial. Interim results for symptomatic patients with severe(70-99%) or with mild(0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337.1235-1243,1991.
37. Mattos MA Summer DS, Bohannon WT, et al: Carotid endarterectomy in women: Challenging the results from ACAS and NASCET *Ann Surg.* 234:438-446,2001
38. Toole JF, Chambless LE, Heiss G, et al. Prevalence of stroke and transient ischemic attacks in the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) study. *Ann Epidemiol* 3:500-503,1993.
39. Executive Committee for ACAS Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1243-1421
40. Hashiya N, Aoki M, Tachibana K et al. Local delivery of E2F decoy oligodeoxynucleotides using ultrasound with microbubble agent (Optison)

inhibits intimal hyperplasia after balloon injury in rat carotid artery model. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317: 508–14.

41. Mattos MA, Hodgson KJ, Londrey GL, et al. Carotid endarterectomy: operative risks, recurrent stenosis, and long term stroke rates in a modern series. *J Carovasc Surg* 1992;33:387-400
42. Moore WS, Kempezinski RF, Nelson JJ, Toole JF. Recurrent carotid stenosis. *Stroke* 1998;29:2018-2025
43. GJ Hankey. Cilostazol shows promise as an alternative to aspirin for patients with ischaemic stroke. *Reflection and Reaction*, May 2008
44. B İnce. Aterotrombotik inmede tedavi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğit. Etkinlikleri*,2006;52:89-95
45. Y Kai, M Watanabe, M Morioka, T Hirano, S Yano, Y Ohmori, T Kawano, J-I Hamada and J-I Kuratsu. Cilostazol improves symptomatic intracranial artery stenosis- Evaluation of cerebral blood flow with single photon emission computed tomography. *Surgical Neurology International*,2011;2:8.
46. SZ Bahar. Serebrovasküler Hastalıklar: Proflaktik yaklaşımdaki gelişmeler. *İÜ İstanbul Tıp Fak Nöroloji AD, TND*1998:1-6.
47. CM Ahn, SJ Hong, JH Park, JS Kim, D-S Lim. Cilostazol reduces the progression of carotid intima-media thickness without increasing the risk of bleeding in patients with acute coronary syndrome during a 2-year follow-up. *Springer* 2010
48. Y Huang, Y Cheng, J Wu, Y Li, E Xu, Z Hong, Z li, W Zhang, M Ding, X Gao, D Fan, J Zeng, K Wong, C Lu, J Xiao, C Yao. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Articles*, May 5,2008.

49. SF Ameriso, R Lagos, LM Ferreira, LF Cisneros, AR La Mura. Cerebrovascular effects of cilostazol in patients with atherosclerotic disease. *J Stroke and Cerebrovasc Diseases* 2006;15:273-276
50. F Kılıç, G Tunalı. Akut İskemik inmede Pentoksifilin etkisinin ardışık somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerle incelenmesi. *OMÜ Tıp Dergisi*,2001;18(4):283-294