

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç.Dr. Orhan YAĞIZ

**AKUT İSKEMİK İNMEDE,
İTERNAL KAROTİS ARTERİN
İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI İLE CRP İLİŞKİSİ**

Dr. Vasfiye İLBAY

Nöroloji
Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2008

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**AKUT İSKEMİK İNMEDE,
İNTERNAL KAROTİS ARTERİN
İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI İLE CRP İLİŞKİSİ**

Dr. Vasfiye İLBAY

Nöroloji
Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı:

Uzm. Dr. Hüsniye ASLAN
Doç. Dr. Orhan YAĞIZ

İSTANBUL – 2008

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, olumlu yönlendirmeleriyle bugüne gelmemde büyük emek sahibi olan servisimizin değerli şefi Sayın Doç. Dr. Orhan YAĞIZ'a,

Beceri ve bilgi birikimimde her zaman değerli desteklerini gördüğüm, tecrübeleriyle eğitimime büyük katkıları olan servisimizin uzmanlarından Sayın Dr. Hüsniye ASLAN'a, Sayın Dr. Sabire YILDIRIM'a, Sayın Dr.Aysel TEKEŞİN'e, Sayın Dr. Şirin SAÇAK'a, Sayın Dr. Himmet DERECİ'ye,

Rotasyonlarım sırasında değerli bilgilerinden yararlandığım 5. Dahiliye Klinik Şefi Sayın Dr.Esma ALTUNEL'e, Çapa Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi A.B.D. başkanı Sayın Prof. Dr.Mefkure ERAKSOY ve Doç. Dr. Zuhal YAPICI'ya , Bezmi Alem Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Dr. Sefa SAYGILI'ya ve çalışmalarım sırasında yardım aldığım Radyoloji Klinik Şefi Yüksel BARUT'a Hastanemiz Başhekimi Sayın Dr. Özgür YİĞİT'e,

Yaşamımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım, her aşamasında değerli desteklerini gördüğüm sevgili asistan arkadaşlarıma, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım servisimizin değerli hemşire ve personeline,

Tüm eğitim hayatım boyunca ilgi ve şefkatini benden eksik etmeyen eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Vasfiye İLBAY

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	10
1.SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR.....	10
1.1. İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ.....	11
1.1.1.Değiştirilemeyen risk faktörleri.....	12
1.1.2. Değiştirilebilen risk faktörleri.....	13
1.2. İSKEMİK İNMENİN FİZYOPATOLOJİSİ.....	16
2. C-REAKTİVE PROTEİN(CRP).....	19
3. KAROTİS ARTER SİSTEMİ.....	20
4. ATEROSKLEROZ.....	22
5. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ (Doppler USG).....	26
MATERYAL VE METOD	31
BULGULAR	34
TARTIŞMA	41
SONUÇLAR	47
KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

SVH: Serebrovasküler Hastalıklar

CRP: C-Reaktif Protein

MI: Miyokart infarktüsü

RDUS: Renkli Doppler Ultrasonografi

IKA: İnternal karotis arter

İMK: İntima Media Kalınlığı

WHO: Dünya sağlık organizasyonu

AF: Atriyal fibrilasyon

USG: Ultrasonografi

CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy subcortical infarcts and leukoencephalopathy

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

KKA: Ana karotis

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

NO: Nitrik oksit

EKA: Eksternal karotis

HDL: High Density Lipoprotein

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

TİT : Tam idrar tetkiki

EKG: Elektrokardiografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

KH: Kalp hastalığı

HT: Hipertansiyon

CNSS: Düşük The Canadian Neurological Stroke Scale

CPHS: Caerphilly Prospective Heart Study

TABLolar

Tablo1:Karotis sistem darlıklarının Doppler US sınıflaması.....	29
Tablo-2:Hasta ve kontrol gruplarının kalp hastalığı açısından karşılaştırılması.....	34
Tablo-3:Hasta ve kontrol gruplarının geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü açısından karşılaştırılması.....	35
Tablo-4: Hasta ve kontrol gruplarında HT karşılaştırılması.....	36
Tablo-5: : Hasta ve kontrol gruplarında DM karşılaştırılması.....	36
Tablo-6: Hasta ve kontrol guruplarında CRP karşılaştırılması.....	37
Tablo-7:Hasta ve kontrol guruplarında İMK karşılaştırılması.....	38
Tablo-8: İMK'nın 1.2'nin üstünde olanlarda hasta ve kontrol gurubu arasında İMK ve CRP karşılaştırılması.....	39
Tablo-9: İMK'nın 1.2'nin altında olanlarda hasta ve kontrol gurubu arasında İMK ve CRP karşılaştırılması.....	39
Tablo-10: Hastaların cinsiyete göre CRP ve İMK ortalamaları.....	40
Tablo-11: Hastaların yaşa göre CRP ve İMK ortalamaları.....	40

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil-1:Kerotis communis ve dallar.....	21
Şekil-2:CCA' da intimamedia kalınlığının B mod ultrasonografik görüntüsü.....	27
Grafik-1:Hasta ve kontrol guruplarında kalp hastalığı varlığının karşılaştırılması..	35
Grafik-2:Hasta ve kontrol guruplarında geçirilmiş CVA varlığının karşılaştırılması.	36
Grafik-3:Hasta ve kontrol guruplarında CRP karşılaştırılması.....	37
Grafik-4:Hasta ve kontrol guruplarında IMK karşılaştırılması.....	38

ÖZET

Akut iskemik inme vakalarının büyük çoğunluğu aterosklerotik bir damarın trombozu veya oklüzyonu sonucunda oluşur. Ateroskleroz inflamatuvar bir süreç olup, hastalarda veya risk altındaki kişilerde kronik , hafif yoğunluklu inflamasyonun bulunduğu kabul edilmektedir. Bu inflamasyonu yansıtan akut faz reaktanı olan CRP yüksekliği ile inmeyi de içeren vasküler olaylar arasında ilişki bulunmaktadır. Aterosklerotik süreçte arter duvarında meydana gelen en erken değişiklik ise intima-media kalınlığı artışıdır. Çalışmamızda akut iskemik inme ile İMK ve CRP ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza öykü, nörolojik muayene ve kranyal BT/MRI ile akut iskemik inme tanısı alan ve yaş ortalaması 68.03 olan 60 hasta (35 erkek, 25 kadın) alındı. Kontrol grubunu ise yaş ortalaması 61.5 olan 25 sağlıklı kişi (18 kadın, 7 erkek) oluşturdu. Kanda CRP düzeyini ölçmek için ilk 72 saat içinde kan örnekleri alındı. CRP'nin 0.8mg/dl üzerinde olması anlamlı idi. Hastalara yatışın ilk 5 gününde RDUS ile İCA proksimalinde İMK incelendi. İMK'nin 1.2 mm'nin üzerinde olması anlamlı idi. İnme oluşumundaki risk faktörleri, etyolojisi, ile İMK ve CRP arasındaki ilişki araştırıldı. Serum CRP düzeyleri tüm hasta gruplarında kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Renkli Doppler Ultrasonografi ile ölçülen intima media kalınlığı değerleri hasta ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında belirgin istatistiksel anlamlı fark saptandı($p<0.05$). İnme risk faktörleri ile İMK arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde HT, kalp hastalığı, hiperlipidemi ve sigara kullanımı ile anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.05$), DM ile anlamlı ilişkiye rastlanmadı ($p>0.05$). CRP ile risk faktörleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($p>0.05$), Serum CRP düzeyleri ile İMK arasında ilişki saptanmadı. Sonuç olarak CRP ve İMK açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ancak Akut iskemik inme geçiren hastalarda CRP ile İMK arasında ilişki saptanmamıştır. Kronik inflamatuvar bir hastalık olan ve erken dönemde İMK artışına yol açan aterosklerozun HT, DM, Hiperlipidemi, obesite ve sigara gibi risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile önlenmesi koruyucu hekimlik açısından önem taşır.

ABSTRACT

Most of the acute ischemic stroke cases are the results of atherosclerotic vessel thrombosis or occlusion. Atherosclerosis is an inflammatory duration and accepted that patients or people who are under risk have chronic, low consistency inflammation. High CRP level which is acute phase reactant is the reflection of this inflammation and vascular events that include stroke have a relationship. The earliest change that occurs in artery wall is the increase of intima media thickness (IMT) in atherosclerotic duration.

We aimed to search the relation between acute ischemic stroke and IMT-CRP. In our study, 60 patients (35 men, 25 women) were taken with the mean age of 68.03 and diagnosed as acute ischemic stroke with history, neurological examination and cerebral computerized tomography/ magnetic resonance imaging. 25 healthy individuals (18 women, 7 men) with the mean age of 61.5 were taken as control group. Blood samples are taken in the first 72 hour to measure the blood CRP levels. CRP level higher than 0.8 mg/dl is meaningful. In the first 5 days in hospital, patients colored doppler ultrasonography and IMT in the proximal ICA are observed. IMT level higher than 1.2 is meaningful. The relation between risk factors that cause stroke and IMT-CRP is searched. Serum CRP levels in patients are significantly higher than control group ($p < 0.05$). Intima media thickness values, measured with colored doppler ultrasonography are statistically meaningful in patients to control group ($p < 0.05$). When the correlation between stroke risk factors and IMT is considered, it is seen that there is a significantly relation between hypertension, heart diseases, hiperlipidemia and smoking ($p < 0.05$), but no relation between diabetes mellitus. ($p > 0.05$). There is no significant relation between CRP levels and stroke risk factors. There is no relation between serum CRP levels and IMT. As a result, CRP and IMT levels are significantly meaningful between control groups and patients, but in patients who had acute ischemic stroke, there is no relation between CRP and IMT.

Atherosclerosis, a chronic inflammatory disease, causes IMT increase in early stage and it can be prevented by controlling the risk factors like hypertension, diabetes mellitus, hiperlipidemia, smoking and it is important for preventive medicine.



GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler Hastalıklar (SVH) dünyada kalp hastalığı ve kanserden sonra 3.sıklıkta ölüm nedenidir ve bütün sinir sistemi hastalıkları içinde ilk sırayı alırlar(1). SVH birbirinden bağımsız birçok risk faktöründen etkilenecek şekilde gelişmektedir. İskemik inme için bilinen risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, ırk, aile öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalıkları, hiperlipidemi, sigara, asemptomatik karotis stenozu ve orak hücreli anemi sayılabilir(2). İnme için risk faktörlerinin çoğu hızlanmış aterosklerozla ilişkilidir (3). Ekstrakraniyal arterlerde en sık rastlanan patoloji aterosklerotik hastalıktır. Aterosklerozda en sık rastlanan bulgu media ve intima tabakasını içine alacak şekilde genişleme gösteren yağlı çizgilenmelerdir. Önceleri lipid depo hastalığı gibi bakılan aterosklerozun monosit ve makrofajların hakim olduğu kronik bir iltihabi hastalık olduğu anlaşılmıştır (4). Arterlerde birikmekte olan makrofaj gibi inflamatuvar hücreler, dolaşımdaki sitokinlerle aktive olmadıkça sessiz kalabilirler. Sitokinlerin oluşumu enfeksiyonla birlikte olan inflamatuvar yanıt ile artar. Yapılan çalışmalar serebral infarkt oluşumundan önce hem bakteri hemde virüslerle oluşan enfeksiyonlarda artış olduğunu göstermiştir. Sistemik bir enfeksiyon uzak bir inflamatuvar olay veya lokal travma; önceden hazır olan endoteli etkileyerek trombüs gelişimine ve takip eden embolizme yol açabilir (5). İnflamasyonu yansıtan bir akut faz reaktanı olan C-Reaktif Protein (CRP) yüksekliği ile inmeyide içeren vasküler olaylar arasında ilişki saptanmıştır (6,7). CRP gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinin ölçümü ile rüptüre olma riski yüksek olan plaklar saptanabilir (8). Bir çok geniş ölçekli prospektif çalışma; görünüşte sağlıklı erkek ve kadınlarda CRP'nin gelecek Miyokart infarktüsü(MI) ve imenin güçlü ve bağımsız bir belirteci

olduğunu göstermiştir (9). Bu çalışmada akut iskemik inme hastaların serum CRP düzeyleri ve renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) ile internal karotis arter (IKA) İntima Media Kalınlığı llerek İntima Media Kalınlığı (İMK) ve CRP arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

1.SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

SVH birincil lezyonun beyni kanlandıran damarlarda ve/veya bunlardan geçen kanın özelliklerinde meydana gelen değişiklikler sonucu, damarın tıkanmasıyla veya kanamasıyla oluşan klinik nörolojik tablolardır(10). SVH'lar dünya toplumlarında kalp hastalığı ve kanserden sonra 3. ölüm nedeni olup bütün sinir sistemi hastalıkları içinde ilk sırayı alırlar (1).

Dünya sağlık organizasyonu'na göre(WHO) inme, hızla gelişen serebral işlevlerin bozukluğuna bağlı oluşan 24 saatten uzun süren ya da ölümlle sonuçlanan klinik bulgular olarak tanımlanmaktadır. Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, subdural hematoma, serebral iskemiyeye bağlı geçici ataklar tanımlama dışında bırakılmıştır (11). Tüm inmeler içinde serebral infarkt %70-85, intraserebral hamatom %7-15 ve subaraknoid kanama ise % 2-8 oranında görülür (12).

İnme insidansı: Belirli bir zaman periyodunda, bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilen hızdır. İnsidans çalışmalarında ideal sonuçlar elde etmek için; inmenin tanımı iyi yapılmalı, geçici iskemik atak dışlanmalı, popülasyon sınırlama yapılmaksızın incelenmeli, ilk atak olmalı, yaşlara göre insidans incelenmeli ve inceleme kayıtları iyi tutulmalıdır. Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1.7-3.6/1000, 65-74 yaş arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaş ve üzerinde 13.5-17.9/1000'dir. Kırkbeş yaş öncesi gelişen inmeler tüm inmelerin %3-5'ni oluştukları için inme insidansını tahmin etmek güçtür. Erkeklerde 55-64 yaş arasında inme

insidansı kadınlara göre 2-3 kat fazla iken 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır. Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir (11).

İnme prevalansı: belirli bir zamanda bir popülasyondaki eski ve yeni olgu sayısının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilen bir orandır. İnme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlı olan bu oran yaşla birlikte artmaktadır. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonyada 20/1000'dir. Ülkemizde ise sağlıklı veriler yoktur. Son on yılda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere inmelerden dolayı ölüm oranının düştüğünü göstermektedir. Yalnız doğu Avrupa ülkelerinde (özellikle Bulgaristan, Çekoslovakya ve Macaristanda) aksine ölüm oranlarında hafif bir yükselme vardır. İnmeyle ilgili ölümlerin azalması ortalama yaşam süresinin uzamasına ve inme insidansının azalmasına bağlanmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar inme sonrası yaşam oranında yükselme olduğunu göstermektedir. Ancak iskemik inmelere göre intraserebral kanamalar sonrasında yaşam oranı daha yüksektir. Bunun nedeni olasılıkla, sağaltım yöntemlerinin ve bakım koşullarının gelişmesidir. Burada önemli olan sekonder komplikasyonların önlenmesi ve iyi bakımın sağlanmasıdır.

1.1. İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ:

İnmeyle neden olan risk faktörleri sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından önem taşımaktadır. Herhangi bir risk faktörü veya risk faktörlerinin varlığı bir inmenin mutlaka gelişeceği anlamına gelmez. Aksine bilinen risk faktörlerinin yokluğunda bir inmenin oluşabilme olasılığı, tartışmasız bir durumdur. Bu nedenle risk faktörlerini düşürmek veya kaldırmak, inmenin önlenmesinde bir adımdır ve kişiler için bir bilinçlendirmedir (13).

1.1.1. DEĞİŞTİRİLEMİYEN RİSK FAKTÖRLERİ

- a)Yaş
- b)Cins
- c)İrk
- d)Aile öyküsü

1.1.2. DEĞİŞTİRİLEBİLEN RİSK FAKTÖRLERİ

a) Kesinleşmiş faktörler

1. Hipertansiyon
2. Diabetes mellitus, hiperinsülinemi glikoz intoleransı
3. Kalp hastalıkları
4. Hiperlipidemi
5. Sigara
6. Asemptomatik karotis stenozu
7. Orak hücreli anemi

b) Kesinleşmemiş faktörler

1. Alkol kullanımı
2. Obezite
3. Beslenme alışkanlıkları
4. Fiziksel inaktivite
5. Hiperhomosisteinemi
6. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
7. Hormon tedavisi (oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi)
8. Hiperkoagülabilité
9. Fibrinojen
10. İnflamasyon
11. Migren

1.1.1. DEĞİŞTİRİLEMİYEN RİSK FAKTÖRLERİ:

a) Yaş: Yaş ilerledikçe inme riskinin arttığı bilinmektedir. 55 yaşından sonraki her dekatta bu risk iki kat artmaktadır.

b) Cins: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte, kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir.

- c) **İrk:** Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir.
- d) **Aile öyküsü:** Aile öyküsünün risk faktörü olmasında benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler rol oynamaktadır.

1.1.2. DEĞİŞTİRİLEBİLİR RİSK FAKTÖRLERİ

Hipertansiyon: Tüm inme tipleri için birincil risk faktörüdür. Değişik faktörlerle birlikte hastalarda ya hemorajik ya da iskemik inme yaratmaktadır. Hipertansiyon kronik olduğunda ateroskleroza hızlandırır ve böylece büyük arter tıkanma veya embolizmini kolaylaştırır. Hipertansiyon aynı zamanda idiyopatik atrial fibrilasyon için de risk faktörüdür.

Diabetes mellitus: Çeşitli çalışmalarda diabetin iskemik inme riskini 2-6 kat artırdığı gösterilmiştir. Diabet büyük damar hastalığına bağlı iskemik inmede bir risk faktörüdür. Fakat ufak damar hastalığına etkisi tartışmalıdır (13).

Kardiyak hastalıklar: İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise, kriptojenik inmelerin %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur.

Gençlerdeki en önemli emboli sebebi olan kalp hastalıkları; atriyal fibrilasyon(AF) ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz, kapak replasmanı yapılması ve bu hastalarda sık görülen infektif endokardit, tek başına veya interseptal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral regürjitasyon veya AF ile birlikte olan mitral valv prolapsusu, libman sack endokarditi, dilate kardiyomyopatilerdir. Orta yaş ve üzerinde ise, en sık görülen kardiyomemboli sebebi myokard infarktüsüdür. İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık nonvalvüler atrial fibrilasyondur.

Hiperlipidemi: Hiperkolestorelemi ve/veya düşük dansiteli lipoprotein konsantrasyonlarında artma bazı popülasyonlarda iskemik inme için risk faktörüdür. Honolulu heart program çalışmasında ise, kolesterol seviyesindeki artışın, hem koroner arter hastalığı hem de tromboembolik inme riskini artırdığı gösterilmiştir. Ekstrakranyal Doppler Ultrasonografi(USG) kullanılarak yapılan çalışmalarda da, kolesterol seviyesi ile karotis intima medya kalınlığının paralellik gösterdiği saptanmıştır.

Asemptomatik karotis stenozu: %50'den fazla asemptomatik karotis stenozu 65 yaş üzerindeki erkeklerde %7-10 kadınlarda % 5-7'dir. Çeşitli çalışmalarda bu vakalarda yıllık ipsilateral inme riski %1-2 olarak bulunmuştur. Özellikle stabil darlıklara göre hızla progresyon gösteren darlıklarda bu risk daha yüksektir.

Sigara: Tüm inmeler için özellikle iskemik inme için risk faktörüdür. Sigara içmenin kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselttiği, trombosit agregasyonunu ve hematokriti artırdığı ve aynı zamanda artmış fibrinojen konsantrasyonu ve yükselmiş hematokritin birlikte kan viskozitesini arttırdığı gösterilmiştir. Sigara içmeyi bırakmakla bir risk faktörü de ortadan kalkar.

Orak hücreli anemi: Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli aneminin prevalansı düşük olmakla birlikte relatif riski % 200-400'dür. 'Stroke Prevention Trial' çalışmasında sık kan transfüzyonları uygulanan grupta, inme riskinin yılda %10' dan %1'e düştüğü gösterilmiştir.

Alkol: Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça komplekstir. Bu risk profili iskemik inme için 'j' şeklinde kabul edilmektedir. Günde iki kadehe kadar alkol tüketiminin HDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini azalttığı öne sürülmektedir. Fakat daha yüksek miktarlarda alkol, hipertansiyon, trigliserit artışı hiperkoagülabilité ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak riski arttırmaktadır.

Obezite: Vucut kitle indeksinin 30 ve üzerinde olması durumunda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığa yatkınlık doğurmaktadır.

Beslenme alışkanlıkları: Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ve balık tüketimi ile koroner arter hastalıkları arasında ilişki bulunmakla birlikte, inme ile ilişkileri halen çelişkilidir.

Fiziksel inaktivite: Çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel egzersizin inme riskini azalttığına ilişkin veriler mevcuttur. Bu azalma, diğer bilinen risk faktörlerinin yanısıra, plazma fibrinojen düzeyinin azalması ve plazma tPA ve HDL kolesterol seviyesinin artışına bağlı olabilir.

Hiperhomosisteinemi: Homosistein yeni ve bağımsız bir risk faktörü olarak yer almaktadır. Hiperhomosisteineminin reaktif oksijen ürünleri oluşturarak veya direkt olarak endotelial düz kas hücre işlevini etkileyerek aterosklerotik süreci başlattığı düşünülmektedir.

Reaktif oksijen ürünlerinin, LDL oksidasyonunu ve nitrik oksit deaktivasyonunu tetikleyerek vazokonstrüksiyon, trombosit agregasyonu ve endotel hücre tabakasında monosit adhezyonundan da sorumlu olduğu düşünülmektedir.

İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımının, hem hemorajik hem de iskemik inmeye yol açtığı bilinmekteyse de bu konuda geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir.

Hormon tedavisi:

a)Oral kontraseptif kullanımı: Oral kontraseptiflerin inme riski, içeriklerindeki estradiol miktarı ile ilişkili olup, 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren ilk jenerasyon ilaçlarda bu risk yüksektir. Son zamanlarda kullanılan düşük estradiollu ve kombine preparatlarla yapılan çalışmalarda ise iskemik ve hemorajik inme riskinde hafif bir artış gözlenmiştir.

Hormon replasman tedavisi: Framingham çalışmasında hormon replasman tedavisi yapılan kadınlarda aterotrombotik inme riski 2.6 olarak bulunmuş olmakla birlikte, daha sonra yapılan çalışmalarda bu doğrulanamamıştır.

Hiperkoagülabilité: Hiperkoagülabilitéye yol açan trombofililer (protein C ve S eksikliği, APC rezistansı, ATIII eksikliği ve protrombin 20210 mutasyonu) öncelikle venöz trombozlarla yol açmakla birlikte, iskemik inmelere de neden olabilir.

Fibrinojen: 1999'da yapılan Arıs çalışmasının analizinde yaş, hipertansiyon, hematokrit seviyesi, obezite ve diyabet ile ilgili bulunması nedeniyle, bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

İnflamasyon: Gerek interselüler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından eksprese edilmesi, gerekse endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak destabilizasyonu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Aterosklerotik karotis plaklarında chlamydia pneumoniae isimli bakterinin bulunması yine plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir. İskemik inme geçirenlerde akut faz reaktanı olan C-reaktif protein ve serum amiloid A yüksek olarak bulunmaktadır.

Migren: Migrenle birlikte inmenin görüldüğü cerebral autosomal dominant arteriopathy subcortical infarcts and leukoencephalopathy(CADASIL) ve antifosfolipid sendromu gibi

oldukça nadir hastalıklar dışında, migrenin iskemik inme için risk faktörü olup olmadığına ilişkin yapılan çalışmalardan biri olan “Physicians Health Study” başlıklı çalışmada, migrenin iskemik inme için risk faktörü olduğu ve auralı migrenlilerde bu oranın aurasız migrenlilere göre daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir.

1.2. İSKEMİK İNMENİN FİZYOPATOLOJİSİ

Beyin, gerekli sabit oksijen ve glikozu, kardiyak debinin % 15’ni oluşturan ve dakikada 800 ml olan kan akımından karşılar. Bu değerlere karşılık gelen beyin kan akımı ihtiyacı 100 gram beyin için dakikada 40-60 ml’dir(12). Serebral kan akımı serebral perfüzyon basıncının serebrovasküler rezistansa oranı ile belirlenir. Serebral perfüzyon basıncı ise kanı serebral sirkülasyona yollayan arteryel basınçla geri dönen venöz basınç arasındaki farktan elde edilir(14). Fizyolojik şartların korunduğu durumda beyin kan akımı sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenmez. Sistemik ortalama arter basıncı 60 ile 160 mmHg değerleri arasında kaldığı sürece beyin kan akımının sabit kalmasını sağlayan mekanizma otoregülasyon olarak adlandırılır. Otoregülasyon başlıca prekapiller damarlardaki direnç değişikliği ile sağlanır(12). İnsanda beyin kan akımı 10-20 ml/dak/100gr olduğunda iskemik penumbra oluşur(14). İskemik penumbra, serebral arter tıkanıklığında infarktın geliştiği ağır iskemik çekirdeği çevreleyen kolleteral dolaşımın sağladığı rezidüel serebral kan akımı nedeni ile akut hücre nekrozunun görülmediği bir bölgedir(15). Beyin kan akımı tekrar sağlandığında potansiyel olarak kurtarılabileceği öne sürülmektedir(16). Bu durumda iskemik dokunun enerji ihtiyacı alt düzeydedir. Böylelikle bir süre için de olsa hücre bütünlüğünü korur. İskemi süresi uzarsa hücre ölümü başlar. Beyin kan akımı 10 ml/dak/100gr ve altında olduğunda ise hücre harabiyeti başlar(12).

Beyin kan akımının tamamen durması, saniyeler içinde nöronal elektriksel aktivitenin kesilmesine ve birkaç dakika içinde enerji halinin ve kan homeostazının bozulmasına yol açar. Böylece yüksek enerji fosfatları tükenir ve membran iyon pompası iflas eder, potasyum(K) hücre dışına çıkar, sodyum(Na), kalsiyum klorür ve su hücre içine girerek membran depolarizasyonu oluşur. Enerji tüketimi Na, K transport sisteminin iflası, elektriksel sessizlik, reversibl olduklarından irreversibl yıkım oluşmayabilir. ATP’nin

kaybolmasını tam iskemide dahi beyin hücreleri bir saat kadar tolere edebilir. İskemik hücrede ATP anaerobik olarak zayıf olan glukoz ve glikojen depolarından yeterli miktarda üretilemez. Karbonhidrat depolarının oranına göre, laktat ve hidrojen iyonları birikmeye başlar. Hidrojen iyonları, demire bağlı olan serbest radikallerin oluşumunu başlatır ve astroglial zedelenmeyi artırır. Bu arada iyon pompasının bozulması intrasellüler ve ekstrasellüler iyonlar arasındaki dengenin bozulmasına yol açmaktadır (anoksik depolarizasyon). Anoksik depolarizasyon sonucunda K hücre dışına, Na, Klor ve Kalsiyum iyonları hücre içine girer ve bunlara eksitatör aminoasitlerin (glutamat, aspartat) toksik oranlarda salınması eşlik eder. İskemik nöronda kalsiyumun hücre içine girmesi zedelenmeyi artırır. Özellikle ATP'nin kalmaması, bol miktarda kalsiyumun hücre içine girmesine ve intrasellüler bölümlerden salınmasına neden olur. Kalsiyum fosfolipazı aktive ederek membrana bağlı gliserofosfolipidlerin serbest yağ asitlerine hidrolizine ve sonuçta da diğer membran lipidlerinin serbest radikal peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca kalsiyum, proteaz enzimlerinin aktivasyonuna neden olarak proteinlerin lizisine ve nitrik oksit sentatazın aktivasyonu ile serbest radikallerin çıkmasına neden olur. Tüm bunların sonucunda da irreversibl hücre hasarı meydana gelir(14).

Arterin tıkanmasına bağlı önce sitotoksik ödem ve sonra vazojenik ödem oluşur (iskemik beyin ödemi). Sitotoksik ödem akut iskemiden dakikalar ve saatler sonra gelişir ve reversibl olabilir. İskemik ödem inmeden 24-72 saat sonra giderek artar ve beş gün dolayında maksimuma varır, böylece de inmelerde ödem ve intrakranial herniasyonlar açısından, antiödem sağaltım akut olarak gereklidir(17). İlk beş gün içinde uygulanmalıdır.

Global veya fokal iskemi sonrası parenkimal dokunun hasarı iskemi sırasındaki kan miktarına ve iskeminin süresine bağlıdır. İskemiye uğrayan doku belirli bir süre sonra reperfüze olduğunda, dokular normal fonksiyonlarına dönebilir. Ancak, hasarlanmış dokuyla kan karşı karşıya geldiğinde yeni hasarlar veya infarkt gelişebilir, kan akımı normalleşmesi sırasında oluşan hasarlanmaya "reperfüzyon hasarı, injury" denir(18).

Serebral iskemik infarktın genel mekanizmaları:

Aterotrombotik infarkt: Aterosklerozun infarkt oluşturmasında iki mekanizması vardır. Birincisi plak ciddi bir şekilde genişleyerek kan damarının duvarını bozar; ancak böyle bir gelişim sık olarak bir süperempoze trombüs ile oluşur. Bir damar tıkanđında orjinal tıkanmanın üzerinde bir durgunluk pıhtısı oluşabilir ve distal olarak yayılır. İkinci mekanizma, aterosklerotik plak, trombüs embolizmi veya plak parçaları ile infarkt oluşturur.

Kardiyoembolik infarkt: Kalp kökenli serebral embolinin birincil nedeni, kalpte oluşan trombüs olup tüm iskemik inmelerin %13-23'nü oluşturur. Kardiyojenik beyin embolisinin tanısı bulgu ve belirtilerin birlikteliğine dayanır. Primer bulgular; maksimal defisitini ani başlangıcı, potansiyel bir emboli kaynağının varlığı, kortekste multipl beyin infarktları veya serebellumda multipl damar alanlarında infarktlar. Sekonder bulgular; Bilgisayarlı Beyin Tomografi(BBT)'de hemorajik infarkt, angiografide aterosklerotik damar hastalığının yokluğu, angiografide rekanalizasyon, diğer organlarda embolizmin varlığı, ekokardiyografi, kateterizasyon, kardiyak bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans ile trombüsün gösterilmesidir. Bir emboliye bağlı bir beyin arterinin tıkanmasında nörolojik işlev yitimi ani ve hızlıdır. Çoğu kez tek ve ani bir atakla maksimal nörolojik defisit gelişir. Emboli çoğunlukla arter bifurkasyonunda ve/veya lümenin daraldığı yerlerde duraklar, bazen de damar lümeninde duraklayan emboli ufak parçalara ayrılarak distaldeki ufak damarları tıkar. Arteria karotis internalardan geçen kanın %80'ni arteria serebri medialara yönelir(14). Bu nedenle kardiyojenik embolilerin çoğu arteria serebri media ve dallarında oluşur(19). Kardiyojenik serebral embolik inmenin en sık nedeni nonvalvüler atrial fibrilasyondur. Diğer nedenler; iskemik kalp hastalığı (akut miyokard infarktüsü, ventriküler anevrizma), romatizmal kalp hastalığı, prostetik kalp kapakları, mitral valv prolapsusu , mitral anulusu kalsifikasyonu, nonbakteriyel trombotik endokardit, kalsifik aortik stenoz, kardiyak miksoma, konjenital kalp hastalığı, paradoksal emboli, iskemik olmayan dilate kardiyomyopati, enfektif endokardittir.

Laküner infarkt: Büyük serebral arterlerin derin delici dallarının tıkanması sonucu beynin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan 3-15 mm çapında küçük infarktlardır. Lakünlerin gelişiminde en önemli neden hipertansiyondur. Hipertansiyon lipohyalinozis ve

miliyer anevrizmalar yaratabilir(20). Lipohyalinozis diğ er adıyla da ufak arterlerin arteriosklerozu duvar destrüksiyonu trombotik tıkanma ile infarkta neden olur. Lakünlerin gelişiminde, diabetes mellitus, kardiyopatiler, kan basıncında ani düşmeler, polisitemi, arterden artere embolilerde olası nedenler arasındadır(21).

2. C-REAKTİVE PROTEİN(CRP)

İlk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından, pnömonili hastalarda pnömokok'un karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein "karbonhidrat reaktif protein " olarak değerlendirilmiş; daha sonraları doku hasarı ile beraber giden diğ er birçok patolojik durumda yüksek düzeylere ulaştığı gösterilmiştir. Sağlıklı yetişkinlerde CRP'nin ortalama konsantrasyonu fokal akut faz stimülasyonunu takiben 10000 kat fazlasına kadar yükselebilir. Plazma CRP'i başlıca hepatositlerce üretilir ancak diğ er lokal CRP sentez ve sekresyon bölgeleri de bildirilmiştir. Yeni hepatik sentez tek stimülasyondan sonra çok hızlı başlar ve 6 saatte 5mg/l'e yaklaşarak 48 saat civarında pik yapar. Plazma yarı ömrü 19 saat kadardır ve sağlık ve hastalık hallerinde sabit olduğ undan, dolaşımdaki CRP konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez hızıdır. Bu da direkt olarak CRP üretimini indükleyen patolojik prosesin yoğunluğ unu yansıtır. Üretimini artıran stimulus ortadan kalktığı zaman dolaşımdaki CRP konsantrasyonu hızla düşer. Bu da hızlı gözlem ve karar gerektiren serebrovasküler olaylarda önemli bir tedavi ve prognostik yaklaşım sağlayabilir. Diurnal, mevsimsel, yaş faktörleri CRP seviyesini etkilemez(22)

CRP, rutin laboratuarda, doku hasarını gösteren duyarlı bir test olarak yaygın biçim de kullanılmaktadır. Bu test nonspesifiktir, doku hasarının oluş nedenini belirlemez. CRP'nin majör fonksiyonu, patojen mikroorganizmadaki fosfokolin'e veya hasarlı ve nekrotik konak hücrelerindeki fosfolipid yapılara bağlanmaktır ve kompleman aktive edici ve opsonik etkinlikleri bu suretle oluşur.

CRP'nin konak immün savunmasında rol oynadığı kabul edilmekle birlikte, uzun süren ve sık tekrarlayan yüksek CRP düzeylerinin bazı zararlı etkileri de son yıllarda anlaşılmıştır. CRP aterosklerotik plaklarda selektif olarak LDL'ye bağlanmakta, komplemanı aktive ederek mevcut inflamasyonun artmasına ve makrofajlardaki doku faktörünü arttırarak

trombotik olaylara zemin oluşturabilmektedir. CRP'nin bu nitelikleri ile, muhtemelen ateroskleroz patogenezi katılarak iskemik hasarı büyüttüğü sanılmaktadır(23). Hidroksimetilglutaril-koenzim A redüktaz inhibisyonu yapan statin grubu antilipid ilaçların kullanılması intravasküler LDL depolanmasıyla gelişen inflamasyonu azaltarak akut faz cevabının ve yüksek CRP düzeylerinin azalmasına neden olur(24).

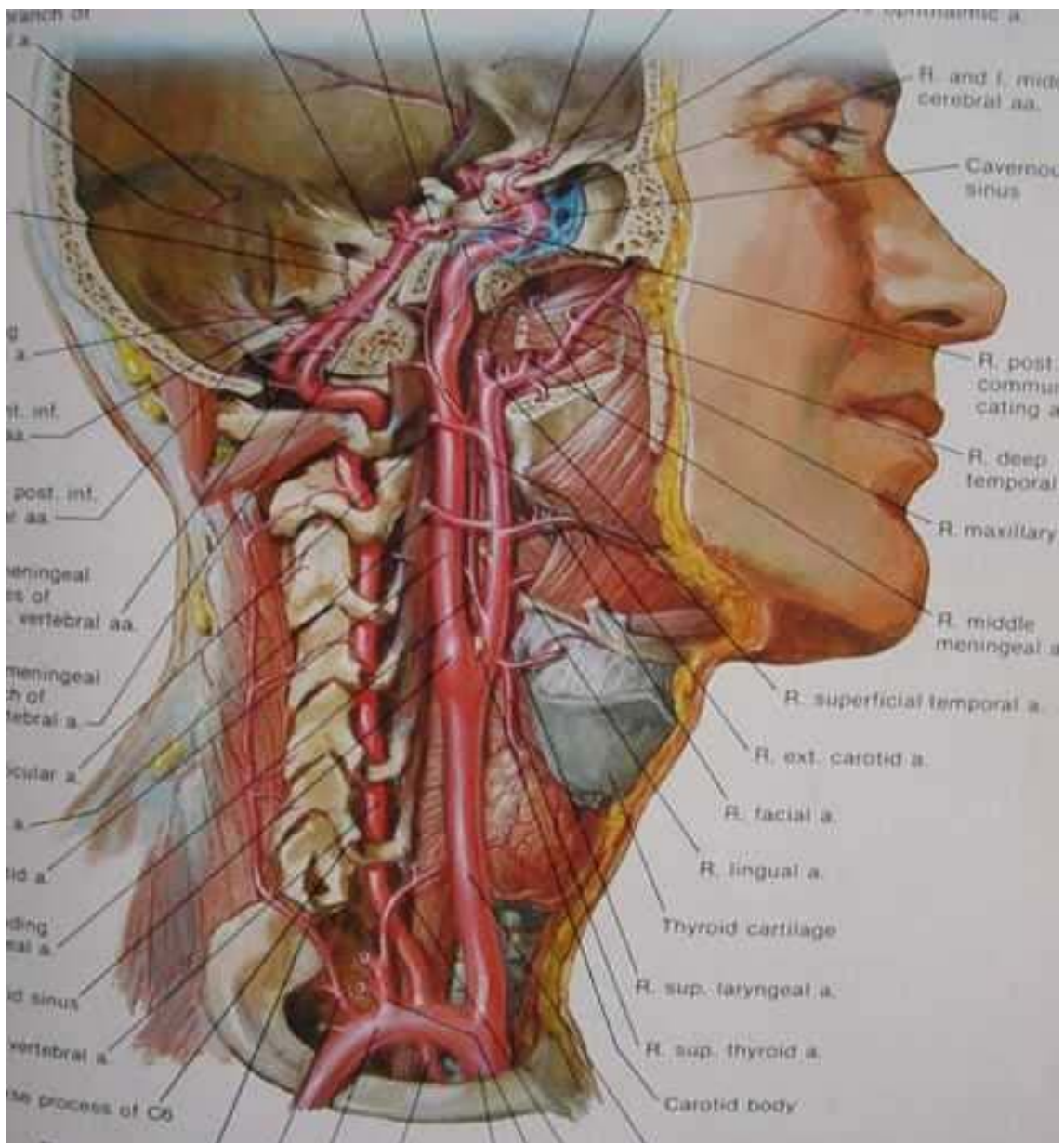
3. KAROTİS ARTER SİSTEMİ

Karotis sistemi üç majör arterden oluşur: Ana Karotis Arter(KKA), İnternal karotis arter, Eksternal karotis arter. Sağ ana karotis arter, innominat (brakiosefalik) arterden çıkarken, sol ana karotis arter doğrudan aort arkusundan çıkar. Her iki KKA boyunda C4 hizasında hemen mandibula altına kadar yükselir ve burada eksternal ve internal dallara ayrılır(25). Eksternal karotis arteri, assendan faringeal, süperior tiroid, lingual, oksipital, fasiyel, posterior aurikuler, internal maksiller, superfisial temporal dalları verir. Assendan faringeal arter, orta meningeal veya oksipital arterle anastamoz yapabilir. Oksipital arter vertebral arterle ekstrakranial bölümde anastamoz yaparak önemli bir kolleteral dolaşım sağlanmış olur.

Ekstrakraniyel internal karotis tıkanmalarında çeşitli kolleteral dallar çalışabilir. Bunlardan birisi, eksternal karotis arterin orbitaya doğru olan dalının, intrakraniyel internal karotis arterin oftalmik dalıyla yaptığı anastamozdur. Eksternal karotis arterin maksiller dalıyla, oftalmik arterin orbita tabanında birçok anastomotik dalı vardır. Orbita tavanının üzerinde fasyal ve frontal dallar ile oftalmik arterin supratrokleal ve supraorbital dalları arasında ufak anastamozlar vardır. Proksimal internal karotis tıkanığında, internal karotis intrakraniyel parçası sifon düzeyinden retrograd olarak oftalmik arterden dolar. Bir başka kolleteral dolaşım Willis poligonu aracılığıyla olup, internal karotis arter, karşı tarafı anterior kommunikan arter aracılığıyla besler. Posterior kommunikan arter aracılığıyla vertebobaziler sistem orta ve anterior serebral arter alanlarını sulayabilir(26).

Karotis arter sendromu gelişen olguların %1'inden azında KKA tıkanması sorumluyken, geri kalan olgularda internal karotis arterin tutulumu mevcuttur. İnternal karotis arterinin ateroskleroz ve bunun üzerine eklenen trombotik oklüzyonunda inmeye yol açan iki

mekanizma vardır. Birincisi, karotis oklüzyonunun distale internal karotis arterinin dallarına yönelen bir emboliye neden olabilmesidir. İkincisi ve daha seyrek görüleni, karotis arterinin tıkanmasının distal sulama alanında (watershed) majör dallar arasındaki en düşük perfüzyona sahip bölgede iskemiye yol açabilmesidir(25).



Şekil-1: Karotis communis ve dallar

4. ATEROSKLEROZ

Önceleri bir lipid depo hastalığı gibi bakılan aterosklerozun monosit ve makrofajların hakim olduğu kronik bir iltihabi hastalık olduğu anlaşılmıştır (4). Yeni görüşler, aterosklerozun oluşumunda immün mekanizmaların ağırlıklı bir yer tuttuğunu göstermektedir. Bu modelde olay, oksitlenmiş düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) endotel yüzeyinde enflamasyonu başlatması ile gelişmektedir.

Kan plazmasında kolesterol, LDL partiküllerinde sirküle eder. LDL partiküllerinin görevi, kolesterolü ihtiyacı olan dokulara taşımaktır. Bu partiküller, polar olmayan bir göbek (core) ile polar nitelik taşıyan bir yüzeye sahiptirler. Arteriyel intimanın ekstrasellüler matriksi negatif yüklü proteoglikan ağından oluşmuş olup, LDL'nin pozitif yüklü sekanslarını bağlayarak LDL partiküllerinin ekstrasellüler birikimini (retansiyonunu) sağlar. Fakat yaşam boyu süreklilik gösteren bu süreç sırasında, arter intimasında tutulan LDL kısmen modifiye (oksitlenmiş LDL) forma dönüşerek endotel hücrelerine zarar veren bir nitelik kazanır. Patolojinin ilk belirtisi modifiye LDL ve monositlerin subendotelial mesafeye toplanmasıdır(27). Oksitlenmiş LDL enflamasyon tetikleyici olabilen birtakım oksidan etkenlerin; proteazlar, sfingomyelinaz, fosfolipaz A2, kolesterol esteraz gibi enzimlerin; serbest kolesterolün ve oksitlenmiş lipidlerin sentez ve salınmasına neden olur. İntimada giderek artan proteoglikan miktarı, damar yüzeyinde daha fazla LDL tutulmasına yol açar ve böylece zararlı bir pozitif feedback doğar. Oksitlenmiş LDL bu suretle, endotel hücrelerinde ve damar duvarında, önemsiz sayılabilir bir düzeyden başlayarak yaş ilerledikçe artan ve sonuçta tipik aterosklerozun ortaya çıkmasına kadar giden bir inflamasyonu başlatmakta ve sürdürmektedir. Başlangıçta zayıfça oksitlenmiş LDL'lerin lokal olarak, damar hücrelerinden MCP-1 ve GM-CSF sentezlenmesini indüklediği ve monositlerden makrofajların gelişmesine ve bu hücrelerin endotel yüzeyinde birikmesine neden olduğu bir olay tetiklenmektedir. Damar yüzeyinde birikim yapan monosit ve makrofajlar, giderek LDL peroksidasyonunu daha güçlü biçimde sitimüle ederler. Bu oksitlenmiş LDL molekülleri, toplayıcı makrofajlarla ortamdan alınırlar ve böylece "köpük hücreleri" oluşur. Oksitlenmiş LDL, monositler için kemotaktik aktiviteye sahiptir ve monositlerin endotele bağlanmasını provoke eder. Bu monositler, endotelyumu

geçerler fakat, oksitlenmiş LDL'nin, bunların arter duvarından geçmelerini engellemesi nedeniyle subendotelyal mesafede kalırlar ve burada toplanırlar. Oksitlenmiş LDL, vasküler hücreler üzerinde sitotoksik etkiler gösterir; lipidlerin ve lizozomal enzimlerin intimada salınmasını hızlandırır; vasküler endotelial fonksiyonu giderek bozar. Normal vasküler endotelium, gereksiz lökosit, trombosit adezyonuna ve vazospazma izin vermediği halde oksitlenmiş LDL, normal arter endotelinden Nitrik oksit(NO) salınmasını, hem G protein –bağımlı NO stimülasyonunun kesilmesi, hem de lipid peroksidasyon ürünleri ile NO'nin doğrudan inaktivasyonu suretiyle bozar. Bu olaylar trombositlerin damar duvarına adezyonuna ve vazospazma yol açarlar. Damar duvarındaki süregen enflamasyon, makrofaj ve lenfositlerin kandan göç ederek aterosklerotik lezyonlarda sürekli artmalarının nedenidir. Bu hücrelerin aktivasyonu, hidrolitik enzimlerin, sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur. Lezyon bölgesindeki CD4 T hücreleri oksitlenmiş LDL'yi tanırlar ve spesifik immün cevap oluştururlar. Gerçekten, hastalarda, oksitlenmiş LDL'ye karşı antikorların sentezlendiği gösterilmiştir.

Oksidatif epitoplara karşı oluşan antikorların titresini ile aterosklerozun gelişmesi arasında bir paralellik bulunduğu ileri sürülmüşse de bu kanıtlanmış değildir. Aterosklerozun gelişim hızı ile antikor titreleri arasındaki ilişkiler biraz karışık görünmektedir. Bir görüşe göre, oksitlenmiş LDL'ye karşı oluşan immün cevapların güçlendirilmesi, hayvan modellerinde aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatarak aterojenik süreci modüle eder. Antikardiyolipin antikorları ile immün aktivasyon, trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonuna, makrofajlarda LDL alımının artmasına, yağlanma çizgilerinin artmasına neden olduğu halde, LDL epitopları ile immünizasyon, aterosklerotik lezyonların azalmasına ve gerilemesine yol açar. Üzerinde fikir birliği oluşmuş olmamakla birlikte, oksitlenmiş LDL'ye karşı humoral immün cevabın, ateroskleroza karşı koruyucu olabileceği anlaşılmaktadır(28). Diğer taraftan ilginç olarak, plazma kolesterol düzeyleri arttıkça, Th1 profili Th2 profiline kayar. Ayrıca endotel hücrelerinin hsp-60 ekspresyon etmeleri nedeniyle, hsp-60'a karşı oluşan reaktif T hücreleri ortaya çıkar(otoimmünite). Bu hücrelerin endotele saldırıda bulunarak lezyonu büyütebilecekleri düşünülür(29).

Ateroskleroza geliştiren olaylarda CD40 ve CD40L'nin da rol aldığı ortaya konmuştur. CD40 ve CD40L'nin makrofajlarda, T hücreslerinde, endotelde ve aterosklerotik lezyonlarda düz kas hücrelerinde belirgin olarak ekspresyon edildiği ve CD40-CD40L ilişkisinin, humoral ve hücreyel immün cevapların oluşmasındaki önemli fonksiyonu bilinmektedir. Aterom plaklarında CD40L ekspresyon eden T hücrelerinin erkenden akümüle oldukları görülmüştür. Oksitlenmiş LDL makrofajlarda, plak oluşumu ile ilgili bazı pro-enflamatuvar genlerin (NOS; toplayıcı reseptörler, metalloproteinazlar, IL-1B, IL-6 genleri) ekspresyonunu regüle eder. CD40-CD40L etkileşimi, pro-enflamatuvar sitokinlerin, matriks metalloproteinazların, adezyon moleküllerinin ve doku faktörlerinin yapımını indükler. T hücreleri ve makrofajlar karşılıklı olarak birbirlerini aktive ederler (makrofaj aktivasyonu ve IL-12 salınımı ile T hücrelerinde IFN-gama yapımının artması). Eğer zararlı etken kaldırılamaz veya enflamatuvar cevaplarla etkisiz duruma getirilemezse ve enflamasyon gelişmeye devam ederse, bu cevap hasarlayıcı nitelik kazanır ve lezyon fibroproliferatif bir cevap niteliği kazanır. Bu fibröz örtü erozyona uğrarsa rüptür oluşabilir. Lezyon yerinde birikmiş aktive T hücreleri, makrofajlardan kollejenazlar, elastazlar ve stromelizinler gibi metalloproteinazların sentezlenip salınmasını stimüle ederler. Böylece bunlarla birlikte, prokoagülan doku faktörü ve diğer hemostatik faktörlerin de etkisi ile trombüs gelişimi tetiklenebilir. Endotel disfonksiyonu aterosklerozda erken ortaya çıkan bir fenomendir. Enflamasyonun markerleri olarak CRP ve fibrinojen düzeylerindeki anlamlı artışlar zaman içinde gelecek öldürücü bir koroner sendromu riskini işaret edebilir(30). Anlaşıldığı gibi LDL oksidasyonunun zaman içinde ortaya çıkan sonucu aterosklerozun gelişmesidir. Bu nedenle LDL'nin oksidasyona karşı etkin biçimde korunması, aterosklerozun gelişmesi üzerinde tam bir etkinlik sağlamasa bile, trombosit adezyonu, vazospazm ve koroner damarlarda plak rüptürü riskini belirgin biçimde azaltabilir. Günde 100 mg'ın üzerinde E vitamini alınması, bir anti-oksidan olarak(LDL'nin oksidasyona direncini artırarak ve oksitlenmiş LDL'nin toksisitesini azaltarak) bu olayı yavaşlatabilir.

Aterosklerozda bu temel mekanizmaların işlemesini kolaylaştıran birtakım hazırlayıcı nedenlerin bulunduğu öteden beri bilinmektedir.

1-Hipertansiyon: Biyomekanik alterasyonlara, lökosit adezyonunun artmasına, solubl E-selektin ve ICAM-1 düzeylerinin artmasına neden olur.

2-Artmış homosistein düzeyleri: Bu molekül endotel için toksik olup, protrombotik aktiviteye sahiptir; kollajen yapımını artırır; NO sentezini azaltır.

3-Diyabet: Diyabetik hastaların plazmalarının, nötrofillerin endotele adezyonunu artırdığı gösterilmiştir. Diyabetiklerde artmış glikozilasyon ürünleri, endotel hücrelerindeki reseptörlere bağlanırlar; VCAM-1 ve ICAM-1'in ekspresyonunu ve dolayısıyla hücre adhezyonunu ve lipid peroksidlerin yapımını arttırırlar.

4-Hiperkolesterolemi: Artmış LDL düzeyleri.

5-Sigara: Lökositlerin endotele adhezyonunu arttırır.

6-Enfeksiyonlar: Özellikle herpes viruslar ve Chlamidia pneumoniae'nin veya her ikisinin birlikte, endotel hücre disfonksiyonuna neden olarak aterosklerotik kalp hastalığının muhtemel tetikleyicileri olabilecekleri üzerinde durulmuştur. İskemik kalp hastalarında aterosklerotik plaklarda C. pneumoniae gösterilmiş olmakla beraber, etkenin pro-aterojenik etkilerinin ne ölçüde önemli olduğu açık değildir. C. pneumoniae MCP1 aktive eder ve kemokin reseptörü CCR2 taşıyan monositleri endotel yüzeyine toplar. Endotele yapışan monositler güçlü pro-koagulan aktivite gösterirler. Monositler doku faktörü eksprese ederler. Sitokinle aktive endotel hücrelerine monosit adezyonu, bu hücrelerin pro-koagulan etkisini 10 kat arttırabilir. C.pneumoniae monositlerin makrofajlara farklılaşmasını da doğrudan indükler. C.pneumoniae'nin trombozla seyreden kardiyovasküler hastalık etyolojisindeki rolü araştırılmaktadır. Bu olaylar aterosklerozun, endotel yüzeyinde başlayan ve monositlerin, makrofajların, T hücrelerinin IFN-gama , IL-1, IL-2, TNF-alfa, gibi çeşitli sitokinlerin, çeşitli adezyon moleküllerinin akut faz proteinlerinin ve sinyalizasyon moleküllerinin katıldığı kronik inflamatuvar bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır(31). Bu nedenle aterosklerozun patogenezindeki klasik konseptin, doğal ve kazanılmış immün cevapların yönettiği ve yönlendirdiği immünopatogenez ile yer değiştirmesi herhalde uygun olacaktır.

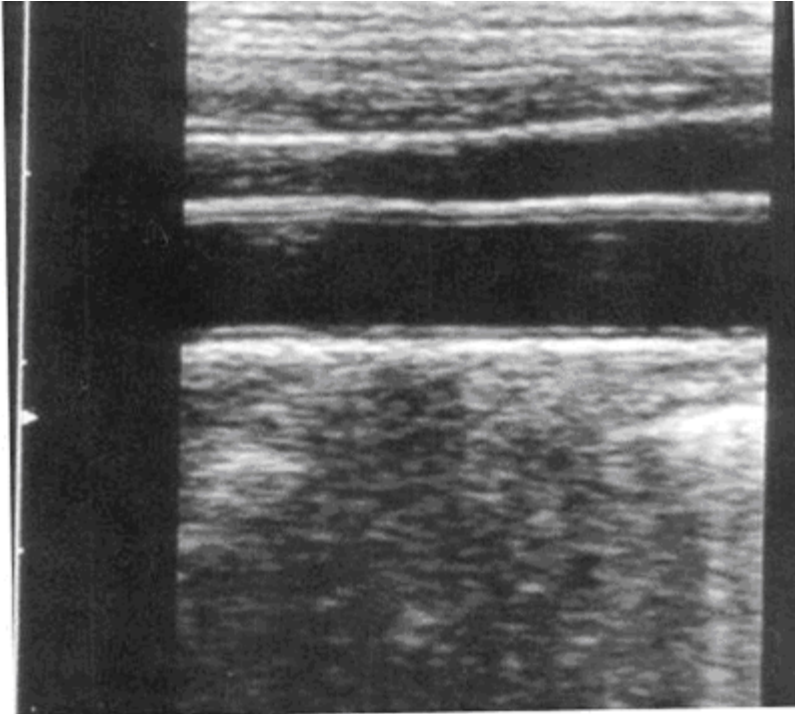
5. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ (Doppler USG)

TEKNİK

Karotid arter incelemesi sırasında; hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstende durumda ve kafa incelenen tarafın tersine çevrili durumda olmalıdır. Bazı operatörler incelemeyi hastanın yanında oturarak, bazıları kafa tarafında oturarak yaparlar. İnceleme sırasında 10 MHz'lik prob kullanılırken, hastanın vücut yapısına göre ve ultrason makinesinin teknik özelliklerine bağlı olarak 3 MHz veya 7 MHz'lik problar kullanılabilir(32,33). Gri skala inceleme transvers projeksiyonda başlar. İnceleme supraklavikular notch'dan mandibular açıya kadar tüm servikal karotid arteri kapsar. Eğer transvers ultrasonda oklüzyon saptanırsa, oklüzyonun yüzdesi gri skala incelemede hesaplanabilir(32). Karotid arterlerin longitudinal incelemesi, transvers incelemeyle gösterilen damarların seyirine göre yapılır. Olguların çoğunda longitudinal inceleme oblik düzlemde yapılır. Birkaç anatomik farklılık ICA'yı ECA'dan ayırmamıza yardımcı olur. Hastaların %95'inde ICA, ECA'nın posteriorunda ve lateralinde bulunur. ICA'nın orijininin hemen sonra ampuller bölgesi vardır ve genellikle ECA'dan daha geniştir. ECA'nın ICA'dan farklı olarak dalları vardır. Süperior tiroid arter ECA'nın ilk dalıdır. ECA'yı ayırmada diğer bir metod, süperfisyal temporal artere bastırmaktır. Pulsasyonlar ECA'da spektral incelemede testere dişlisi görünümünde izlenirler. Ekstrakraniyal karotis sisteminin Doppler US ile incelenmesinde, ana karotis(KKA), internal karotis(İKA) eksternal karotis(EKA) arterler bilateral olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Bu arterlere ilaveten her iki vertebral arterde incelemeye dahil edilmektedir. Ancak, Doppler sonografik inceleme öncesinde karotis vasküler sisteminin konvansiyonel gri-skala ultrasonografi ile görüntülenmesi ve özellikle varsa ateroskleotik plak formasyonlarının morfolojisinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Gri-skala ultrasonografi ile damar duvar kalınlığı hesaplanabilir.

Damar duvar kalınlığı: Normal karotid duvarında birbirine paralel iki tane ekojenik çizgi ve bunların ortasında hipo veya anekoik alan bulunur. Damar lumenine komşu birinci ekojenik çizgi intima-media interfazını, hipo veya anekoik alan medya adventisya

interfazını gösterir(Şekil 1). Bu çizgiler arasındaki uzaklık intima-media kalınlığını gösterir(34). Bazı çalışmalara göre intima-media kalınlığının 0.8 mm'den bazılarında göre 1.2 mm'den kalın olması anormal kabul edilir. Bu kalınlığın artması aterosklerotik hastalıkların en erken göstergesidir. İntima-media kalınlığı kardiovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. İntima-media kalınlığının artışı veya fokal plak oluşumu asemptomatik hastalarda kardiovasküler semptom gelişme riskini artırır(35).



Şekil-2: CCA' da intimamedia kalınlığının B mod ultrasonografik görüntüsü

Ana karotis arter (KKA) başlangıç noktasından bifurkasyona kadar tüm uzunluğu boyunca longitudinal ve transvers projeksiyonlarda incelenmektedir. Bifurkasyon düzeyinde internal (İKA) ve eksternal (EKA) karotis arterlerin ayrı ayrı görüntülenmesi gerekmektedir. Normal olarak İKA posterolateral, EKA ise anteromedial lokalizasyonlarda yer almaktadır. Yanısıra EKA'nın çok sayıda yan dallarının bulunması ve preaurikuler perküsyonlar sırasında EKA düzeyinde pulsasyonların görülmesi bu iki ana karotis dalının birbirinden ayırt edilebilmelerini sağlamaktadır(36). Spektral Doppler sonografik incelemelerde ise, İKA içinde düşük dirençli, EKA içinde ise yüksek dirençli akımların

görülmesi bu iki damarın birbirinden ayırt edilebilmesinde yararlı olmaktadır. Karotis bifurkasyonundan sonra, EKA ve özellikle İKA mümkün olduğunca distal segmentlerine kadar takip edilmelidir. Karotis sistemin renkli Doppler ultrasonografi ile incelenmesinde genel vasküler anatomi, kan akımının varlığı, yönü ve kan akımındaki anormallikler (kan akımının kalitatif özellikleri) gösterilebilmektedir. Spektral Doppler sonografik incelemelerde ise, renkli Doppler sonografi ile saptanan anormal kan akım örneklerinin sistolik –diastolik hızları ve kan akımının debi ölçümleri (kan akımının kantitatif özellikleri) elde edilmektedir. Bu nedenle Doppler sonografik incelemelere, renkli Doppler sonografi ile başlanmalı ve bu incelemeyi takiben spektral Doppler ultrasonografi ile kan akımına ait kantitatif değerler saptanmalıdır.

Karotis Sistem Darlıkları

Karotis darlıklarının Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi, semptomatik hastaların endarterektomi endikasyonlarının saptanması ve endarterektomi öncesinde ve sonrasında sonografik takiplerin sağlıklı olarak yapılabilmesi açısından son derece önemlidir. Genellikle renkli Doppler ultrasonografi, damar lümeninin daraldığı, kan akımının bozulduğu ve poststenotik türbülant akımların ortaya çıktığı segmentlerin morfolojik değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde İKA düzeyinde ortaya çıkan darlıkların renkli Doppler sonografi ile derecelendirilmesi için NASCET ve ACAS çalışma grupları tarafından önerilen yöntem kullanılmaktadır(37). Bu yöntemde darlık bölgesindeki rezidüel lümen ile daralmanın hemen distalindeki damar lümeninin ölçümlerinden yararlanılmaktadır. Renkli Doppler ultrasonografi ile daralmanın tespit edildiği bölgelerde incelemeye spektral Doppler ultrasonografi ile devam edilmelidir. Spektral Doppler ultrasonografi ile vasküler daralmanın derecelendirilmesi amacıyla değişik yazarlarca farklı kan akım hızı değerleri ve oranları kullanılmaktadır. İKA düzeyindeki bir darlıkta spektral Doppler ultrasonografi ile 125 cm/sn üzerinde bir peak sistolik hızın belirlenmesi, %50 veya üzeri bir darlığa karşılık gelmektedir(38). %70 üzerindeki bir daralmada ise peak sistolik hızın 230 cm/sn (39) end diastolik hızın 100 cm/sn civarında bulunduğu (40) ve peak sistolik hız oranının ise 4.0 olarak (41) ölçüldüğü bildirilmektedir. Damar

lūmeninde ortaya çıkan deęiřik derecelerdeki darlıklarda kullanılan spektral Doppler sonografik ölçüm yöntemleri ve deęerleri Tablo 1’de özetlenmektedir.

ap daralması	Pik sistolik hız (cm/sn)	End diastolik hızı(cm/sn)	ICA/CCA (sistolik)	ICA/CCA (diastolik)
%0-39	< 110	< 40	< 1.8	< 2.6
%40-59	> 120	< 40	< 1.8	< 2.6
%60-70	> 150	>40	> 1.8	> 2.6
%70-79	> 210	> 70	> 3	> 3.3
%80-99	> 280	> 100	> 3.7	>5.5

Tablo 1. Karotis sistem darlıklarının Doppler US sınıflaması

Karotid sistemde görülen daralmaların değerlendirilmesinde sadece spektral Doppler sonografi ile kan akım hızlarının ölçülmesi yeterli değildir.Sistemik hipertansiyon , hipertiroidizm, tortuöz vasküler yapılar ve kontralateral stenoz veya oklüzyon gibi patolojilerin yada anatomik varyasyonların varlığında da, karotid sistemde daralma olmaksızın kan akım hızlarında normalin üstünde artışlar görülebilir(41). Bu nedenle renkli Doppler ultrasonografi ile daralmanın lokalizasyonunun ve derecesinin saptanması ve bunu takiben spektral Doppler incelemenin yapılması gereklidir.

Karotid Sistem Oklüzyonları

Ana karotid arter oklüzyonlarında, internal ve eksternal karotid arterlerdeki kan akımının sağlanabilmesi için değişik kolleteral vasküler yapılar gelişmektedir. Bu tür patolojilerde İCA ve ECA içindeki kan akımlarının tespit edilebilmesi ve gelişen kolleteral vasküler yapıların Doppler ultrasonografi ile gösterilebilmesi bazı zorluklara neden olmaktadır(36). İnternal karotis arter düzeyinde ortaya çıkan tama yakın oklüzyonlarda veya yüksek dereceli daralmalarda ise peak sistolik akım hızlarında artma yerine tam tersine azalma görülebilmektedir. Bu tür lezyonların sadece spektral Doppler ultrasonografi ile gösterilebilmeleri oldukça güçtür. Yüksek dereceli darlıkların varlığında, renkli Doppler ultrasonografi ile longitudinal ve aksiyal görüntüler alınıp, spektral Doppler sonografik incelemeler daha sonra gerçekleştirilmelidir(42). Sadece spektral Doppler ultrasonografi ile yüksek dereceli darlıkların gösterilebilme şansı %50 olarak bildirilmektedir(43). Yüksek dereceli darlıkların renkli Doppler ultrasonografi ile gösterilebilme olasılığının ise daha yüksek olduğu bildirilmektedir(38, 44). Karotid sistemde ortaya çıkan tam oklüzyonların Doppler ultrasonografik teknikler ile tanınmasında genellikle bir problem yaşanmamaktadır. Vasküler yapılar içinde renkli ve spektral Doppler sonografi ile herhangi bir akım sinyalinin alınmaması tam oklüzyonlar için tipik bulgu olarak tanımlanmaktadır(45). Ancak karotid sistemdeki bir oklüzyonun hemen oklüzyon öncesindeki vasküler bölgeden yapılan Doppler ultrasonografik incelemeler ile tanınması bazı güçlükler yaratmaktadır. Örneğin İKA'nın distal segmentinde oluşan bir oklüzyonda, proksimal bölgeden yapılan spektral Doppler sonografik incelemede, yüksek dirençli (düşük peak sistolik hızlı ve kaybolmuş veya geri dönmüş diastolik akım varlığı) akım örneklerinin saptanması tipik olarak kabul edilmektedir. Renkli Doppler sonografik incelemelerde ise genellikle damar lümeninin bir tünel şeklini alarak distale doğru daraldığı izlenmektedir(32). Distal yerleşimli İKA oklüzyonlarında, kan akım hızının yavaşlaması nedeniyle ortaya çıkan problemleri aşabilmek için yavaş akımlara daha duyarlı olan power Doppler sonografik tekniklerin kullanılması da etkili olmaktadır.

MATERYEL ve METOD

01.12.2006- 01.06.2007 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde akut iskemik serebrovasküler hastalık tanısı ile yatan 60 hasta ve kontrol grubu olarak yaş grubu uyumlu olan 25 kişi, prospektif olarak değerlendirilmeye alındı.

Çalışma dışı bırakılan hastalar;

İnme nedeni intraserebral ve subaraknoid kanama olanlar,
Geçici iskemik atak geçirenler,
Son 1 ay içinde kafa travması geçirmiş olanlar,
Beyin tümörü veya sistemik kanser hastalığı olanlar,
Son 2 hafta içinde infeksiyon öyküsü olanlar,
Başvurudan sonra kazanılmış infeksiyonu olanlar,
Eritrosit Sedimentasyon Hızı 20mm/h üzerinde olanlar,
Otoimmün ve immünsüpresif hastalığı olanlar veya immünsüpresif kullananlar,
Akut / kronik inflamatuvar Gastrointestinal sistem hastalığı olanlar,
Sistemik vaskülitli olanlar,
Romatoid artrit, osteoartrit gibi romatizmal hastalığı olanlar
Akut MI ve anstabil anginası olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların anamnezlerinde yaşları, cinsiyetleri, inmenin başlangıç şekli (ani, yavaş başlangıç, progresif seyir) ile öz ve soygeçmişlerinde iskemik serebrovasküler risk faktörleri sorgulandı.

Çalışma grubunda yer alan tüm hastalara;

1. Kranyal görüntüleme (ilk başvuru ve 4. gün)
2. Rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikler (açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, HDL (High Density Lipoprotein), LDL (Low Density Lipoprotein), VLDL (Very Low Density Lipoprotein)-kolesterol, hemogram, saatlik eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fibrinojen, tam idrar tetkiki (TİT).
3. İlk 72 saat içinde serum CRP düzeyi,
4. Elektrokardiografi (EKG) ,
5. Akciğer grafisi,
6. Ekokardiyografi,
7. Karotis- Vertebrobasiler Arter Renkli Doppler Ultrasonografi tetkikleri yapıldı.

Tüm hastaların sistemik ve nörolojik muayeneleri nabız, ateş, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hastalardan inmeyi takiben ilk 72 saat içinde, hasta yatar pozisyonda antekubital venden kan örnekleri alındı. CRP için kanlar vakumlu jelli kan alma tüplerine alındı. Nefelometrik metodla nefelometri cihazında (beckman coulter immage) bakılarak desilitrede mg cinsinden değer elde edildi. Eş zamanlı, tüm biyokimyasal ve hematolojik tetkikler için alınan kan örnekleri ve TİT de İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji laboratuvarlarında değerlendirildi. Tüm hastaların 1. ve 4. gün çekilen Bilgisayarlı Beyin Tomografi(BBT)/ Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sonuçlarına göre infarktın lokalizasyonu saptandı. Tüm olgular loqic 7 marka (general electric) RDUS aygıtında 10 Mhz'lik lineer prob kullanılarak incelendi. İnceleme hasta sırtüstü yatıyor iken gerçekleştirildi. İncelemeyi kolaylaştırmak için olgunun boynunun altına ince bir yastık konuldu, olgunun boynu incelenecek tarafın karşı yönüne çevrildi. Cihazın renk ve gain parametreleri artefakt oluşumunu engelleyecek ancak maksimum range bilgisini verecek biçimde ayarlandı. Hız ölçümleri sırasında Doppler açısı 45-60 derece arasında seçildi. RDUS ile karotis sistem vasküler yapıları, İMK, plak formasyonları, stenoz veya oklüzyon araştırıldı. Hastalarda İMK ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Kontrol grubu olarak iskemik inme

geçirmemiş, yaş grubu uyumlu 25 sağlıklı kişi değerlendirildi. Anamnezlerinde yaşları, cinsiyetleri, inme risk faktörleri, ailede inme öyküsü değerlendirildi. Sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Rutin kan tetkikleri, hemogram, CRP, ESR ile karotis sistem renkli Doppler USG tetkikleri yapıldı..

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, Mann whitney u, fisher exact test ve ki-kare testleri ve pearson korelasyon analizi kullanıldı.p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 46-93 yaş aralığında; yaş ortalaması 68.03 olan 25'i kadın 35'i erkek olmak üzere akut iskemik inme geçiren toplam 60 hasta alındı. Kadın hastaların yaş ortalaması 71.96; erkek hastaların yaş ortalaması 65.22 idi. Kontrol grubunun genel yaş ortalaması 61.5 olup kontrol grubunu 7'si erkek 18'i kadın toplam 25 hasta oluşturdu. Kontrol grubunda kadın yaş ortalaması 62.05, erkek yaş ortalaması 60.28 olarak saptandı. Hastalar risk faktörleri açısından incelendiğinde; 22 hastada diabet, 43 hastada hipertansiyon (HT), 22 hastada kalp hastalığı, 17 hastada sigara kullanımı, 14 hastada geçirilmiş SVH öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda ise 8 hastada diabet, 15 hastada hipertansiyon, 2 hastada kalp hastalığı ve 5 hastada sigara kullanımı mevcuttu.

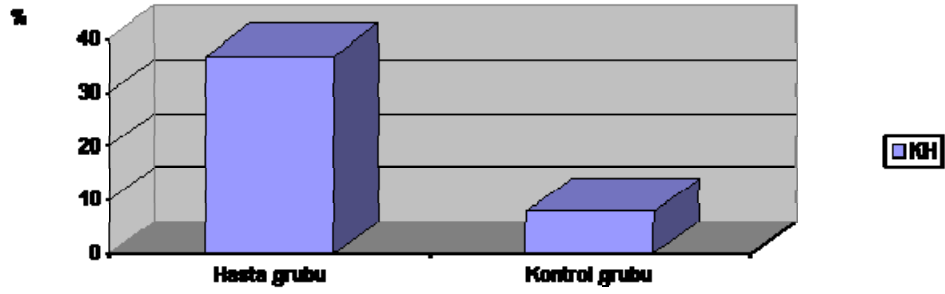
İnme risk faktörlerinden kalp hastalığı (KH) ve geçirilmiş serebrovasküler hastalık açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. ($p<0.05$)(Tablo2,3)

	Hasta grubu		Kontrol grubu		Ki-kare	p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
KH						
Yok	38	63,3	23	92,0		
Var	22	36,7	2	8,0	7,15	0,007**

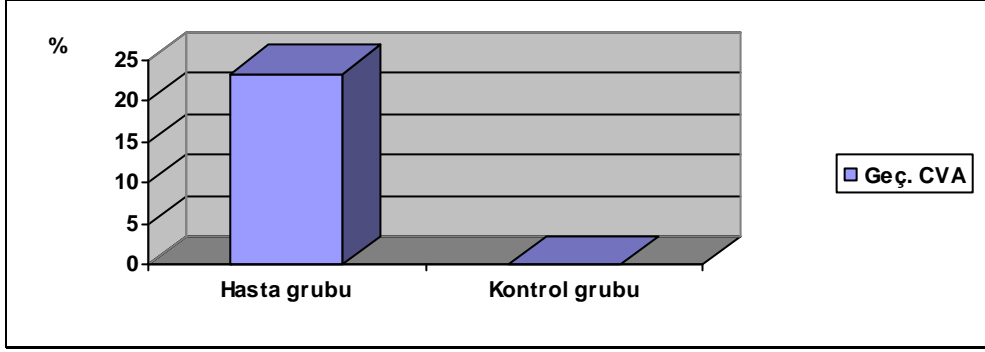
Tablo-2:Hasta ve kontrol gruplarının kalp hastalığı açısından karşılaştırılması

	Hasta grubu		Kontrol grubu		Ki-kare	p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
Geçirilmiş CVA						
Yok	46	76,7	25	100,0		
Var	14	23,3				0,008**

Tablo-3:Hasta ve kontrol gruplarının geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü açısından karşılaştırılması



Grafik-1: Hasta ve kontrol guruplarında kalp hastalığı varlığının karşılaştırılması



Grafik-2: Hasta ve kontrol gruplarında geçirilmiş CVA varlığının karşılaştırması

İnme risk faktörlerinden DM ve HT açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p > 0.05$) (Tablo 4,5)

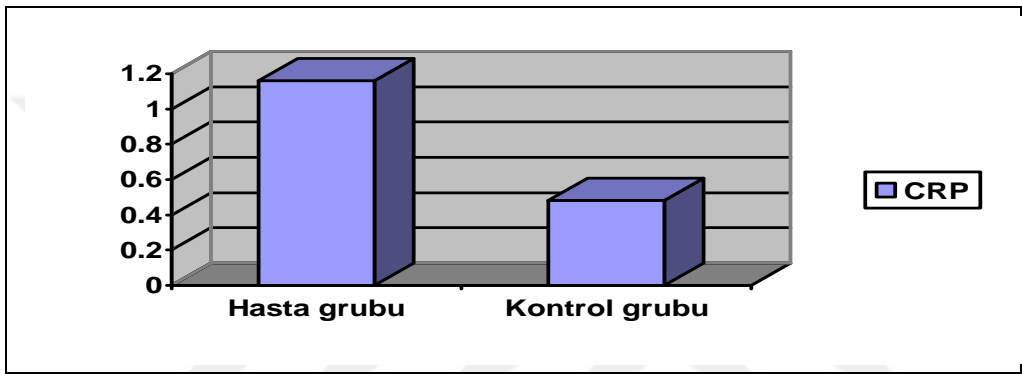
	Hasta grubu		Kontrol grubu		Ki-kare	p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
HT						
Yok	17	28,3	10	40,0		
Var	43	71,7	15	60,0	1,10	0,292

Tablo-4: Hasta ve kontrol gruplarında HT karşılaştırılması

	Hasta grubu		Kontrol grubu		Ki-kare	p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
DM						
Yok	38	63,3	17	68,0		
Var	22	36,7	8	32,0	0,16	0,682

Tablo-5: : Hasta ve kontrol gruplarında DM karşılaştırılması

Hastaneye kabullerinde hastalardan alınan kan örneklerinden elde edilen CRP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastaların CRP ortalaması 1.16 mg/dl olup; bu düzeylerin normal düzeylerin üstünde olduğu görüldü. Kontrol olgularının genel CRP ortalaması 0.48 mg/dl olup normal düzeylerde idi. CRP değerleri hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.($p<0.05$) (Grafik 3)



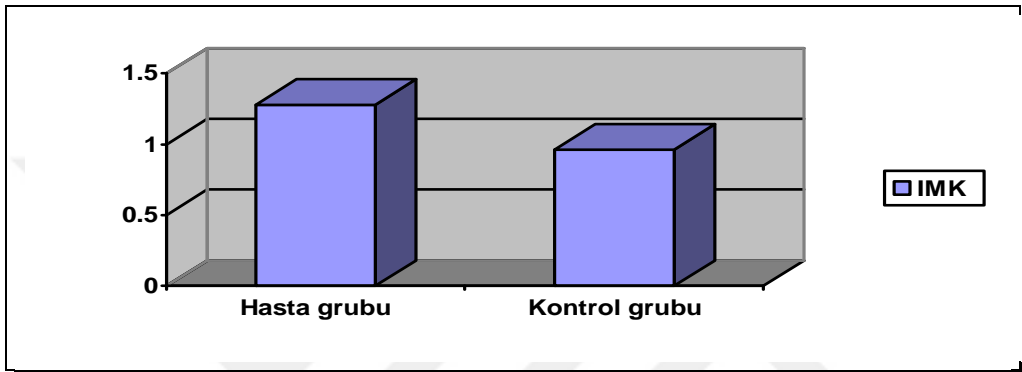
Grafik-3: Hasta ve kontrol guruplarında CRP karşılaştırılması

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CRP	1.16	1.42	0.48	0.32	0,020*

Tablo-6: Hasta ve kontrol guruplarında CRP karşılaştırılması

Hastalara yatış sırasında yapılan Karotis Renkli Doppler USG ile hasta grubunda ortalama İMK 1.28 mm(0.15-1.9) olarak saptandı. Kontrol grubunda ise tüm olguların ortalama İMK 0.96 mm olarak saptandı. Yapılan incelemede toplam 28 hastanın ICA proksimalinde İMK'nın 1.2 mm'nin üzerinde olduğu görüldü. Kontrol grubunda İMK ortalaması 0.96 mm olup normal sınırlarda idi. Kontrol grubunda sadece 3 olguda İMK 1.2 mm'nin

üzerindeydi. İMK değerleri ile hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. ($p < 0.05$) (Tablo-7)



Grafik-4:Hasta ve kontrol guruplarında İMK karşılaştırılması

	Hasta grubu		Kontrol grubu		Ki-kare	p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
İMK						
>1,2	28	46,7	3	12,0		
1,2= \leq	32	53,3	22	88,0	9,15	0,002

Tablo-7:Hasta ve kontrol guruplarında İMK karşılaştırılması

Hasta gurubunda İMK'nın 1.2mm'nin üstünde olanlarla kontrol gurubunun İMK'lığı karşılaştırıldığında hasta grubunda İMK ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. ($p < 0.05$) (Tablo-8)

Hasta grubunda İMK'nın 1.2mm'nin üstünde olanlarda CRP düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda CRP ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. ($p<0.05$) (Tablo-8)

1,2 nin üstünde	Hasta grubu(28 olgu)		Kontrol grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CRP	1,47	1,88	,48	,32	0,012*
İMK	1,54	,23	,96	,23	0,000***

Tablo-8: İMK'nın 1.2'nin üstünde olanlarda hasta ve kontrol grubu arasında İMK ve CRP karşılaştırılması

Hasta grubunda İMK'nın 1.2mm'nin altında olanlarla kontrol grubunun İMK'lığı karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında İMK değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p>0.05$) (Tablo-9)

Hasta grubunda İMK'nın 1.2mm'nin altında olanlarda CRP düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda CRP ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. ($p<0.05$) (Tablo-9)

1,2 nin altında	Hasta grubu(32 olgu)		Kontrol grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CRP	,89	,77	,48	,32	0,016*
İMK	1,04	,12	,96	,23	0,096

Tablo-9: İMK'nın 1.2'nin altında olanlarda hasta ve kontrol grubu arasında İMK ve CRP karşılaştırılması

Hasta grubunda CRP ile risk faktörleri arasındaki ilişkilerin analizinde; yaş, cinsiyet, diyabet, HT, kalp hastalığı, geçirilmiş SVH, sigara kullanımı, hiperlipidemi arasında ilişki saptanmamıştır. ($p> 0.05$) İMK ile risk faktörleri arasındaki ilişki analizinde İMK ile yaş,

cinsiyet, diabet, arasında ilişki saptanmazken İMK ile HT, kalp hastalığı, sigara kullanımı ve hiperlipidemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. ($p < 0.05$)

Hasta grubunda cinsiyetler arasında CRP ve İMK değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p > 0.05$) (Tablo-10)

Cinsiyet	Erkek		Kadın		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CRP	1,13	1,40	1,20	1,47	,856
IMK	1,25	,35	1,12	,28	0,063

Tablo-10: Hastaların cinsiyete göre CRP ve İMK ortalamaları

Altmış beş yaş altı ve altmış beş yaş üstü olmak üzere 2 gruba ayrılan hastalarda, 65 yaş altı hasta grubunda ortalama CRP 1.13 mg/dl; altmış beş yaş üstü hasta grubunda 1.18'di. CRP ile yaş arasında ilişki saptanmadı. 65 yaş altı grupta ortalama İMK 1.16; 65 yaş üstü grupta İMK 1.21'idi. Hasta grubunda İMK ile yaş arasında ilişki saptanmadı. ($p > 0.05$) (Tablo-11)

YAŞ	<65		65+		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CRP	1,13	1,45	1,18	1,42	0,897
IMK	1,16	,34	1,21	,30	0,457

Tablo-11: Hastaların yaşa göre CRP ve İMK ortalamaları

TARTIŞMA

Aterosklerotik intrakraniyal büyük damar hastalıklarının en sık görülen klinik nörolojik prezentasyonu iskemik inmedir. Bu hastalarda inme arterden artere emboli ya da hipoperfüzyon nedeni ile gelişir(46). Karotis internanın aterosklerotik hastalığı en sık olarak arterin ekstrakraniyal bölümünde ve bifurkasyon bölgesinde görülmesine karşılık intrakraniyal kısımda görüldüğünde ise sıklıkla karotis sifonda görülür(47). Aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğu ve hastalarda veya risk altındaki kişilerde sürekli olan kronik düşük yoğunluklu inflamasyonun bulunduğu ve ateroskleroz patogenezinde anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir (48). Zaman zaman inflamatuvar sürecin lokal veya sistemik olarak alevlenmesi akut klinik olaylara yol açabilmektedir (49). Yapılan bir çok klinik çalışmada arterlerde inflamasyonun varlığını gösteren makrofaj ve T lenfositlerin biriktiği gösterilmiştir (50,51). Hem bu inflamatuvar hücreler ve disfonksiyone endotel tarafından salgılanan hemde aterosklerotik damar duvarında bulunan adezyon molekülleri ve sitokinler, ilgili damar yataklarındaki aterosklerotik plakları duyarlı ve rüptüre yatkın hale getirerek inme de dahil olmak üzere akut klinik olaylara zemin hazırlamaktadırlar (52-53). İnflamasyonu yansıtan bir akut faz reaktanı olan CRP (C reaktif protein) yüksekliği ile inme ve kardiovasküler hastalık riski ile güçlü ilişki saptanmıştır (6,7,54). Yüksek CRP düzeyleri destabilize plakların güçlü bir markeridir (54,55).

Mario Di Napoli'nin çalışmalarında; vasküler inflamasyonun ateroskleroziste bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Düşük derecede inflamasyonun CRP ile ilişkili olduğu ve dolaşımdaki yüksek CRP seviyesinin iskemik inmenin akut faz cevabıyla da ilişkisinin

olduğu bildirilmektedir(56). İskemik inmede inflamatuvar cevap miktarının farklılık gösterebileceğini belirtmişler, çalışmalarında iskemik inmeli hastaların %25'inde erken evrede CRP düzeyini normal bulmuşlardır. İnme ile CRP arasında anlamlı ilişki saptadıklarını ve gelecek iskemik inme riskinin CRP'nin önceden haber verebileceğini ifade etmişlerdir (57).

Mario Di Napoli ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında; iskemik inmede bağımsız prognostik faktör olarak CRP'nin önemi araştırılmıştır. CT ve MRI ile iskemik inme tanıları konulan hastalar; aterotrombotik, kardioembolik, laküner ve kriptojenik olarak etyolojik alt gruplara ayrılmıştır. İskemik inme geçiren olguların 24, 48, 72 saat ve 1 yıl sonra serum CRP düzeyleri incelenmiştir. Düşük The Canadian Neurological Stroke Scale (CNSS) skoru ve geniş infarktlı hastalarda yüksek CRP düzeyi ve %26 hastada ise normal CRP düzeyi saptanmıştır. Beyin infarkt volümü ve CRP arasında ilişki olduğu; yüksek CRP seviyesinin beyin infarktının genişliğini yansıtabileceği ifade edilmektedir. İskemik inmede CRP'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve CRP'nin iskemik inme patobiyolojisindeki inflamasyonu yansıtabileceği belirtilmektedir (58). Yapılan bir çok çalışma inme sonrası inflamatuvar cevabın serebral iskeminin patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. Akut faz reaktanların ve sitokinlerin beyin lezyonları gelişimi sırasında lokal sentezlendiği belirtilmektedir. Halen bu patolojik durumda inflamatuvar markerlerin prognostik önemi çok az bilinmektedir. Arteriyel tıkanıklığa sekonder iskemik beyin hasarı; akut lokal inflamasyon ve tüm vücut sıvılarında inflamatuvar sitokin seviyesindeki değişlikle karakterize olduğu belirtilmektedir(59,60,6)

Vila ve arkadaşlarının 41 akut iskemik inmeli hasta grubunda yaptıkları çalışmada inme sonrası ilk 48 saatte serum nötrofil, CRP, ESR düzeylerine bakılmıştır. Kötü prognozu olan hastalarda düzeylerin yükseldiği ve ESR ile CRP düzeyinin korele olduğu saptanmıştır. Akut faz reaktanlarının doku hasarının non-spesifik belirleyicileri olduğu belirtilmiştir (61) Çalışmamızda kranial görüntüleme ve klinik değerlendirme ile akut iskemik inme tanısı alan hastalardan ilk 72 saat içinde alınan kanda CRP değerleri incelendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta gruplarında CRP düzeyi yüksek bulundu ($p<0.05$). CRP ile risk faktörleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) RDUS ekstrakranial karotis arterlerin değerlendirilmesinde, patolojileri ortaya koyabilmede önemli bir role sahiptir.

Anjiyografi altın standart yöntem olma özelliğini koruyorsa da non-invaziv olması açısından RDUS öncelikli tercih sebebidir (62,63). Ekstrakranial karotis arterlerde en sık rastlanan patoloji aterosklerotik hastalıktır. Aterosklerozda ilk rastlanan bulgu intimada yağlı çizgilenmelerdir. Yağlı çizgilenmeler, sonunda media ve intima tabakasını da içine alacak şekilde genişler (64,65,66). Arter duvar kalınlığını değerlendirmede B mode ultrasonografi sıklıkla kullanılır. RDUS incelemede, gri skalada iki paralel ekojen çizgi arasının 1.2 mm'den fazla genişlemesi intimal kalınlaşma olarak değerlendirilir (67,68). İMK bazı kaynaklarda 0.8 mm olarak kabul edilirken (69) başka güvenilir kaynaklarda da 1.2 mm olarak belirtilmektedir. İMK'nın bu değerlerin üzerinde olması anormal olarak düşünülmekte olup aterosklerotik hastalığın en erken değişikliğidir. İMK vasküler risk faktörleri ile korele olup koroner arter hastalığının derecesi ve gelebilecek inme için tahmin edici faktör olabilir (69). Biz çalışmamızda referans olarak 1.2 mm değeri İntima-Media Kalınlığı olarak baz aldık. Karotis arterin intima mediasının artmış kalınlığı kardiyovasküler hastalık prevalansı ile de ilişkilidir. Klasik risk faktörleri zemininde subklinik kardiyovasküler hastalıklı yaşlı hastaların saptanması klinisyenler için zor olabilir. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin hakimiyetine rağmen karotis arter intima-media kalınlığı kardiyovasküler hastalık ve inmeyi önceden haber verebilmektedir(70). Artmış İMK subklinik hastalığın bir göstergesidir. İMK kalınlığı ölçümü kardiyovasküler risk denklemlerinde asemptomatik kişileri teşhis etmeye yardım edebilir (70). İCA intima-media kalınlığı ölçümü ve fokal plak varlığının saptanması ile riskli bireyler tespit edilebilir (71).

Lynne E. ve arkadaşları 438 olguluk çalışmalarında, bilgisayarlı tomografi ile kalsifiye arteriyel plakları, RDUS ile İMK'yı tetkik etmiş, koroner ve karotis arterlerdeki kalsifiye plakların subklinik aterosklerozla ilişkili olup aterosklerozun bir markeri olabileceğini belirtmişlerdir (72).

Hofman A. ve arkadaşları tek merkezli , 55 yaş ve üzerinde 7983 vakada yaptıkları çalışmasında ise MI riski ile İMK arasında korelasyon saptanmamıştır(73). Diğer çalışmalardan farklı olarak kardiyovasküler hastalık öyküsü olan vakaları çalışmalarına dahil etmelerinin bu farklılığı meydana getirdiği düşünülmüştür (70).

Daniel ve arkadaşları kardiyovasküler hastalığı olmayan 65 yaş ve üzerinde 5858 kişilik prospektif, çok merkezli çalışmada; karotis arter intima-media kalınlığı (İMK) ile yeni inme ve akut miyokart infarktüsü insidans ilişkisini araştırmıştır. Yüksek rezolüsyonlu renkli Doppler USG kullanılarak yapılan bu çalışmada olgular ortalama 6.2 yıl izlenmiş ve karotis arter intima media kalınlığı artışı ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İnme veya MI'nın relatif riskinin intima-media kalınlığı ile arttığı ($P<0,001$) gözlenmiştir. Yazarlar bu risk artışını yaş ve cinsiyetle uyumlu olarak bulduklarını bildirmektedirler(70,74).

Chambless LE ve arkadaşları 15792 orta yaşlı erkek ve kadın olguyu 4-7 yıl boyunca kardiyak hastalık insidansı yönünden araştırmıştır. Bu yazarlar stroke ile ilişki belirtmemesine rağmen daha genç popülasyonda kardiyak hastalık ile İMK arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır (75).

Tobulou ve ark. İMK artışı ile beyin infarktı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve kardiyovasküler risk faktörlerine göre ayarlama yapıldıktan sonra da bu istatistiksel ilişkinin devam ettiğini göstermişlerdir(76)

Çalışmamızda; akut iskemik inme tanısıyla yatan hastaların RDUS ile İCA proksimalinde intima-media kalınlığı incelendi. İMK'nın 1,2 mm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edildi. İMK değerleri hasta ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Kardiyovasküler risk faktörlerinden HT, Hiperlipidemi ve sigara ile İMK arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.05$) diğer risk faktörleri ile ilişki saptanmadı ($p>0.05$)

CRP yüksekliği ve karotis arter İMK'nın artışı inme oluşumu ile ilişkilidir(48,6,77). Bütün çalışmalarda teyit edilmemesine rağmen (78,79) daha yüksek CRP daha yüksek İMK ile ilişkili bulunmuştur (80,81). Örneğin Mendall MA ve arkadaşları tarafından yapılan Caerphilly Prospective Heart Study-CPHS, hsCRP'nin kardiyovasküler olayları tahmin etmede rolü olmadığı yönündedir. CPHS'de, yaşları 45-59 arasında değişen sağlıklı erkekler, beş yıl boyunca tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler olay riski açısından takip edilmiştir. hsCRP değerleri kardiyovasküler risk faktörleri (sigara, obezite, yaş, vb.) ile ilişkili bulunmasına karşın, bu risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında hsCRP düzeyinin kardiyovasküler olayları belirlemede yerinin kalmadığı saptanmıştır.

CRP ve karotis İMK her birinin inme patogenezindeki bağımsız bir rol oynayıp oynamadıkları tam anlamıyla bilinmediği fakat anlamlı sonuçların elde edildiği çalışmaların sayısının artmakta olduğu belirtilmektedir (48).

Jie J. Cao ve arkadaşları CRP yüksekliği ile karotis arter İMK arasındaki ilişkiyi araştırmışlar; 5417 olguluk (65 yaş ve üstü, stroke ve Kronik AF çalışma dışı bırakılmış) çok merkezli prospektif çalışmalarında vakaları 10 yıl izlemişler ve CRP yüksekliğinin iskemik stroke için bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Karotis arter İMK anlamlı yüksek olduğu durumlarda CRP ile stroke ilişkisinin daha belirgin olduğunu ifade etmişlerdir. Karotis İMK ve CRP'nin her birinin iskemik inme riskini belirlemede bağımsız bütünün ayrılmaz birer parçası olduğunu belirtmektedirler. Ayrıca çalışmalarında; plak şiddeti ve instabilite markeri olarak CRP'nin karotis arter İMK'dan bağımsız olarak inme risk faktörü olduğu sonucunu da elde etmişlerdir(48).

Lombardo ve arkadaşlarının koroner by-pass cerrahisine aday anginası olan hastalarda yapılan retrospektif çalışmasında; CRP düzeyi, kompleks plaklı hastalarda, basit plak veya plak bulunmayan hastalara oranla daha yüksek ve anlamlı bulunmuştur. Anstabil anginalı hastada CRP düzeyi >3mg/L üzerinde bularak aralarında anlamlı ilişki saptamışlardır. İnflamasyonun karotid plak instabilitesi ile yaygın ilişkili olabileceği belirtilmiştir(8).

Lorenz MW ve arkadaşları CRP ile karotis intima media progresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlar; 3122 olgunun başlangıçta, 3yıl sonra ve klinik olaylar oluştuğu zaman İMK ölçülmüş ve hs-CRP ile İMK progresyonu arasında ilişki saptanmamıştır(82).

Somay G ve arkadaşları akut iskemik inmede E-selektin ve hs-CRP seviyelerini ve bunların karotis stenozunun derecesi ile ilişkisini araştırmışlar; 48 akut iskemik inme geçiren ve 32 kontrol vakası ile yaptıkları çalışmada karotis stenozunun derecesi ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamışlardır(83).

Çalışmamızda CRP düzeyi ve İMK arasında ilişki saptanmadı. Daha önce bahsedildiği gibi çoğu çalışmada CRP ve İMK arasında ilişki saptanmasına rağmen bazı çalışmalarda da saptanamamıştır.

Dünyada üçüncü ana ölüm nedeni olan ve en fazla özür lülüğe (disability) yol açan inmenin, tedavi edilebilir ve/veya önlenebilir risk faktörlerinin önceden saptanarak gelebilecek inmeden korunmada önemli olduğu bilinmektedir. İnmenin en önemli

nedenleri arasında aterotrombotik olay yer almaktadır. Aterosklerozda ilk rastlanan bulgu İMK artışıdır. Çalışmalarda aterosklerozdaki kronik, düşük yoğunluklu inflamasyonu yansıtan CRP yüksekliği ile inme arasında ilişki saptanmıştır. Biz çalışmamızda İMK ile CRP arasında ilişki saptamadık ancak hasta ve kontrol grupları arasında hem İMK ortalaması hem de CRP ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Aterosklerozla ilişkili inflamatuvar bir belirteç olan CRP yaş, yüksek kan basıncı, artmış beden kitle indeksi, obezite, sigara, metabolik sendrom, DM, HDL düşüklüğü, Trigliserit yüksekliği, kronik enfeksiyon, yüksek proteinli diet, kronik inflamatuvar hastalıklar gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcudiyetinde yükselmektedir. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, ve periferik damar hastalığı olarak bilinen kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerine sahip bireylerde kilo vermek, fiziksel aktivite, orta derecede alkol tüketimi, sigaranın bırakılması, kalp koruyucu diet ve hipolipidemik ilaçlar CRP düzeylerini düşürmektedir. Bu durum erken koruyucu önlemlerin alınması bakımından önemlidir.

SONUÇLAR

1. Aterosklerozda ilk rastlanan bulgu intimada yağlı çizgilenmelerdir. Yağlı çizgilenmeler, sonunda media ve intima tabakasını da içine alacak şekilde genişler. RDUS de saptanan intima-media kalınlığının 1.2 mm'nin üzerinde olması anlamlıdır.
2. İMK değerleri hasta ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.05$).
3. İMK ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$, $P>0.05$).
4. İMK ile risk faktörlerinden HT, kalp hastalığı, sigara kullanımı ve hiperlipidemi arasında ilişki vardı ($p<0.05$). Fakat İMK ile DM arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
5. CRP değerleri hasta ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$).
6. CRP ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).
7. CRP ile inme risk faktörleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$)
8. İMK ile CRP düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. ($p>0.05$)

Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda CRP düzeylerini düşürmeye yönelik kilo verilmesi, fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması ve kalp koruyucu diet yapılması gibi önlemlerin alınması gelişebilecek inme riskinin azaltılması bakımından önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1-Denktaş H, Serebrovasküler hastalıklar.Nörolojide ed: Özekmekçi S, Apaydın H. Nöroloji..1. baskı, İ.Ü. basımevi, İstanbul. Cerrahpaşa Tıp Fak Yayın No:192. 1995;141.
- 2-Utku U, Çelik Y, İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Nörolojide ed:. Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar.2. Baskı, Antalya 2005; 60-61.
- 3- Gilroy J, Serebrovasküler Hastalıklar, ed: Karabudak R, Temel Nöroloji: 1. Baskı,Güneş kitabevi, Ankara 2002; 231.
- 4-Libby P, Ridker PM, Maseri A. inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 505:1135-1143.
- 5-Grau Aj, Banerjee T, Stieehen-Weihn C, et al:Preceding infection as a risk factorin cerebral ischemia. Stroke 24: 182, 1993.
- 6-Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997; 336: 973-979.
- 7-Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med. 2001; 344: 1959-1965.
- 8-Antonella L, Luigi MB, et al: Inflammation as a Possible link between Coronary and Carotid Plaque Instability. Circulation. 2004; 109: 3158-3164.
- 9-Taberas JM: Brain Vascular Disorders. In; Neuroradiology Third Edition 1996; 462-471.
- 10-Zenbilci N. Sinir Sistemi Hastalıkları. Serebrovasküler hastalıklar.3.baskı, İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları No:188. 1995;325.

- 11-Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, İnme Epidemiyolojisi ve Risk faktörleri. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, 1993;2:9-10.
- 12-Kırış T.Sinir Sistemi Hastalıkları. İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları 2004;19:183.
- 13-Kumral E, Kumral K: İnme Risk Faktörleri. Nöropsikiatri Arşivi 1985;28; 55-58.
- 14-Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları.Serebral dolaşımın fizyolojisi ve fizyopatolojisi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, 1993;3:25-27.
- 15-Garcia j, Yoshida Y, Li Y, Zhang ZG, Lian J, Chopp M. Progression from İschemic İnjury to İnfact following middle cerebral artery occlusive in the rot Am J Pathol 1993;142:623-645
- 16-Heiss WD . Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. Stroke 1992;23:1668-1672.
- 17-Kumral K: İskemik serebrovasküler hastalıklarda sağaltım. Sağlık hastanesi dergisi 2:19-23, 1987.
- 18-Hallenbeck JM, Dutka AJ: Background review and current concepts of reperfusion injury. Arch Neurol. 47: 1245-1254, 1990.
- 19-Gasc G, Merel F, Bodosi M: Balloon Catheter as a model of cerebral emboli in humans. Stroke 13: 39-42, 1982.
- 20-Fisher CM: Lacunes: small, deep cerebral infarcts. Neurology 15: 774-784, 1965.
- 21-Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Lakuner inmeler ve infarktlar. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, Yücesahil 1993; 10:166-167.
- 22-Öztürk Ş, İnmede biyolojik ve elektrofizyolojik tanı özellikleri. Nörolojide ed:. Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar.2. Baskı, Antalya 2005; 276-277.
- 23-Kılıçturgay K: Enflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesi İmmunoloji 2003; 226-227.
- 24-Pepys MR, Berger A. The Renaissance of C-Reactive Protein .Brit Med J 2001;322:4-5.
- 25- Allan H. Ropper, Robert H. Brown. Serebrovasküler hastalıklar. Adams and Victor's Principles of Neurology. 2006; 34: 667.

- 26-Kumral K-Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal hastalıkları.Karotis sistemi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72,.1993;11:181-182.
- 27-Greaves DR, Gordon S immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. Trends immunol 2001;22:180-181.
- 28-Nicoletti A, Caliquiri G, Hansson GK. Immunomodulation of atherosclerosis: myth and reality. J Intern Med 2000;247;397-405.
- 29- Kılıçturgay K İmmunoloji. Aterosklerozda immunopatogenez. 3.baskı. İstanbul, 2003; 240.
- 30- Rader DS, Inflammatory markers of coronary risk N Engl J Med 2000; 343: 1179-1182.
- 31- Ross R. Atherosclerosis -An inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
- 32- Carroll BA. Carotid sonography. Radiology. 178:303-313.1991.
- 33- Meritt CRB, Bluth EI The future of carotid somography. AJR. 158:37-39.1992.
- 34- Palak JF. O Leary DH, Kranmal RA et al Sonographic evolution of carotid artery atherosclerosis in elderly:relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. Radiology. 188: 363-370.
- 35-Veller MG, Fisher CM, Nicolaidis AN et al. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects.J Vasc. Surg 1993; 17: 719-725.
- 36-Budorick NE, Rojratanakiat W, O'Boyle MK ve ark. Digital tapping of the superficial temporal artery: Significance in carotid duplex sonografy. J Ultrasound Med 1996; 15: 459-464.
- 37-Tsurunda JS, Saloner D, Anderson C: Noninvasive evolution of cerebral ischemia. Circulation 83:177-189, 1991.
- 38- Kumral K- Kumral E: Santral Sinir Sisteminin damarsal Hastalıkları. Klinik değerlendirme ve yardımcı inceleme yöntemleri. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72,.1993; 4:57.
- 39-Hunink MGM. Polak JF, Barlan MM ve ark. Detection and quantiflkation of carotid artery stenosis: efflkacy of various Doppler velocity parameters.AJR 1993;160:619-625.
- 40-Faught WE, Mattos MA, van Bemmelen PS ve ark. Color-flow duplex scanning of carotid arteries: new velocity criteria based on receiver operator characteristic analysis for

- threshold stenoses used in the symptomatic and asymptomatic carotid trials. *J Vasc Surg* 1994;19:818-828.
- 41-Beckett WW Jr, Davis PC, Hoffman JC Jr. Duplex Doppler sonography of the carotid artery: false-positive results in an artery contralateral to an artery with marked stenosis. *AJR* 1990; 155: 1091-1095.
- 42-Polak JF. Sonographic evaluation of the carotid arteries in patients with transient ischemic attacks, strokes or carotid bruits. *RSNA Special Course in Ultrasound* 1996; 91-97.
- 43-Maeda H, Handa N, Matsumoto M ve ark. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "macronisign" as an indicator of the disease. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17: 695-701.
- 44-Berman S, Devine , Erdoes L ve ark. Distinguishing carotid artery pseudoocclusion with color-flow Doppler. *Stroke* 1995; 26: 434-438.
- 45-Hamper UM, Dejong MR, Caskey CI, Sheth S. Power Doppler imaging: clinical experience and correlation with color Doppler US and other imaging modalities. *Radiographics* 1997; 17: 499-513.
- 46-Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis Diagnosis and treatment *AAN*. 2002. 8 AL. 00511-15.
- 47-Torvik A, Swindland A, Lindboe CF: Pathogenesis of carotid thrombosis. *Stroke* 20: 1477-1483, 1989.
- 48-Jie JC, Chau T, et al. C-Reactive Protein, Carotid Intima-Media Thickness, and Incidence of Ischemic Stroke in the Elderly. *Circulation*. 2003; 108: 166.
- 49- Warlow C. P. Preventing Recurrent Stroke and Other Serious Vascular Events. In: *Stroke. A practical Guide to Management*, Blackwell Science Ltd. USA. 2nd Edition. 2001: 673-678.
- 50-Pasterkamp G, Schoneveld AH , van der Wal AC, Hijnen DJ, van Wolveren WJ, Plomp S, Teppen HL, Borst C. Inflammation of atherosclerotic cap and shoulder of the plaque is a common and locally observed feature in unruptured plaques of femoral and coronary arteries . *Arterioscler Thromb and Vasc Biol*. 1999;19:54-58.

- 51-Jander S, Sitzer M, Schumann R. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization Stroke. 1998; 29: 1625-1630.
- 52-Jonasson I, Holm J, Skallli O, et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. Arteriosclerosis. 1986; 6: 131-138.
- 53-Cermak J, Key N, Bach R, et al. C-Reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. Blood. 1993; 82:513-520.
- 54-Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women . N Engl J Med. 2000; 342: 836-843.
- 55-Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health study and the Rural Health Promotion Project.Arterioscler Thromb vasc Biol. 1997; 17: 1121-1127.
- 56-Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and renin –angiotensin system . Arterioscler Thromb vasc Biol. 2002; 22: 1257-1266.
- 57-Mario Di Napoli, Francesca Papa. C-reactive protein and Blood Pressure in the Acute Phase After An Ischemic Stroke. Stroke. 2003; 34: 839.
- 58-Mario Di Napoli, Francesca Papa, Vittorio Boccola. C-reactive protein in Ishemic Stroke. Stroke. 2001; 32: 917.
- 59-Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. Stroke . 2001; 32: 917-924.
- 60-Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view . Trends Neurosci. 1999; 22: 391-397.
- 61-Vila N, Filella X, Dealofeu R, Ascaso C, Abellena R, Chamorro A: Cytokine- Induced Inflammation and Long- Term Stroke Functional Outcome. J Neurol Sci. 1999; 162: 185-188.
- 62-Gonzales FC , Doan T H, Han S S, et all. Vascular Imaging :Angiography and the New Modalites. Extracranial Vascular Angiogaphy.Radiologic Clinics of North America. 1986; 24: 419-451.

- 63-Zwiebel WJ. Introduction to Vascular Ultrasonography. Forth Edition, Philadelphia: W.B. Saunders 2000; 113-116.
- 64- Rumack C M , Wilson S R ,Charboneau J W. Diagnostic Ultrasound .Second Edition, New York: Mosby, 1998; 885-890.
- 65-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.
- 66-Özcan H, Aytaç S. Karotis ve Vertebral Arter Renkli Doppler Ultrasonografi. 17.Türk Radyoloji Kongresi. İstanbul: İst. Üniv., 2000 ;49-65.
- 67-Wolf K J , Fobbe F. Color Duplex Sonography . First Edition, New York: Theime Medical Publishers, 1998; 45-66.
- 68-Erden İ. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri. Ankara: Özkan Matbaası, 1991; 11: 352-366.
- 69-Barth DJ. An Update on Carotid Ultrasound Measurement of İntimamediaThickness. Am J Cardiol. 2002; 89: 32B-39B.
- 70-Daniel HO, Joseph FP, Richard AK, Teri AM, Gregory LB, Sidney KW. Carotid-Artery Intima-media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older adults. N Engl J Med. 1999; 340: 12-22.
- 71-Wilson PWF, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high Blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. N Engl J Med. 1997; 337: 516-522.
- 72-Lynne EW, Carl DL, et al. Race–spesific Relationships between Coronary and Carotid Artery Calcification and Carotid Intimal Medial Thickness. Stroke. 2004; 35: 97.
- 73-Hofman A, Grobbee DE, de Jong PTVM, van den Ouweland FA. Determinants of disease and diasability in the elderly: the Rotterdam elderly Study. Eur J Epidemiol. 1991; 7: 403-422.
- 74-O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Healthy Study. Stroke. 1992; 23: 1752-1760.
- 75-Chambless KE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study , 1987-1993.Am J Epidemiol. 1997; 146: 483-494.

- 76-Tauboul PJ, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adrai V, Chedru F, Amerenco. The GENIC Investigators. Common carotid arter intima-media thickness and brain infarction. *Circulation* 200;102: 313-318.
- 77-Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ishemic attack: the Framingam study. *Stroke*. 2001; 32: 2575-2579.
- 78-Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects . *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 1997; 17: 2167-2176.
- 79-Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevelant atherosclerotic disease. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 112-117.
- 80-Blackburn R, Giral P, Bruckert E, et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advenced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb vasc Biol*. 2001; 21: 1962-1968.
- 81-Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb vasc Biol*. 2002; 22: 1662-1667.
- 82-Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzler M. The carotid atherosclerosis progression study. *Stroke*. 2007 ;38:1774-1779.
- 83- Somay G, Bulkan M, Mısırlı H. Akut serebral iskemili hastalarda E-selektin ve Hs-CRP'nin serum seviyeleri. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2007 13:2;41-49.