

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KAROTİS ARTER HASTALIĞI OLAN OLGULARDA KAROTİS STENT VE
MEDİKAL TEDAVİ KARARI ALINAN GRUPLARIN KORONER ARTER
HASTALIĞI SIKLIĞI YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Perihan VARIM

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hüseyin GÜNDÜZ

SAKARYA-2014

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KAROTİS ARTER HASTALIĞI OLAN OLGULARDA KAROTİS STENT VE
MEDİKAL TEDAVİ KARARI ALINAN GRUPLARIN KORONER ARTER
HASTALIĞI SIKLIĞI YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Perihan VARIM

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hüseyin GÜNDÜZ

SAKARYA-2014

TEŞEKKÜR

Birlikte çalıőmaktan onur duyduğum, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam sayın **Prof. Dr. Hüseyn Gündüz**'e sonsuz saygı ve Őükranlarımı sunuyorum.

Kardiyoloji kliniğinde tanıştığım ve çalışma fırsatı bulduğum Dekanım ve hocam **Prof. Dr. Ramazan Akdemir**'e, değerli hocalarım **Prof. Dr. Nurgül Keser**, **Doç. Dr. Harun Kılıç**, **Doç. Dr. Mehmet Akif akar**, **Yard. Doç. Dr. Mehmet Bülent Vatan**'a ve **Uzm. Dr. Levent Ediő** baőtta olmak üzere beraber çalıőtığım, kliniğimizin tüm uzmanlarına,

Asistan arkadaşlarıma, hemőire arkadaşlarıma ve diğer yardımcı sağlık personeline,

Her zaman yanımda olan ve hayatıma anlam katan eőim **Ceyhun Varım**'a, hayatımın anlamı biricik kızım **Duru Varım**'a, beni yetiőtiren ve bugünlere getiren annem ve babama teőekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Perihan VARIM

ÖZET

Giriş: Bu çalışmanın amacı karotis arter hastalığı için karotis stent uygulanan ve medikal tedavi kararı alınan gruplar arasında koroner arter hastalığı sıklığı ve ciddiyetini karşılaştırmak ve ICA doppler akım parametreleri ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Materyel ve Metod: Çalışmaya sonografik ciddi karotis darlığı olan (darlık oranı \geq %50) 112 hasta alınmıştır. Bu hastalara karotis anjiyografi ve koroner anjiyografi aynı seansta yapılmıştır. 65 hastaya ICA'ya stent uygulanmış, 47 hasta ise medikal tedavi kararı alınmıştır. Medikal tedavi ve stent tedavisi uygulanan grupların koroner arter hastalığı ciddiyeti Gensini skoru kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Karotis stent uygulanan hastaların 30'unda (ortalama yaş 67 ± 11 yıl), medikal tedavi uygulanan hastaların 21'inde (ortalama yaş 65 ± 8 yıl) koroner arter hastalığı saptandı. Karotis stent uygulanan grubun Gensini skoru 22 ± 8 iken medikal tedavi edilen grupta 20 ± 6 hesaplandı. Gensini skoru açısından her iki grup arasında istatistiksel anlam saptanmadı.

Karotis arter hastalığının doppler parametreleri her iki grupta tekli varyasyon analizinde koroner arter stenozun ciddiyet ve sıklığında (Gensini skoru) ilişki saptanmadı. Buna rağmen, ICA PSV ve ICA/CCA oranları çok değişkenli regresyon testi analizinde değerlendirildiğinde koroner arter hastalığı için bağımsız belirleyici olduğu görülmüştür ICA PSV (β : -0.641, t: 2.698, $P=0.01$) ve ICA/CCA oranı (β : -1.056, t: -2.71, $P=0.01$).

Sonuç: Elektif karotis arter stent uygulanan hastalarda koroner arter hastalığı açısından yüksek birliktelik saptanmış ve medikal tedavi uygulanan grupla arasında fark saptanmamıştır ancak tüm hastalarımızda karotis arter hastalığı açısından doppler ultrasonografi ile anlamlı darlık saptanmıştır. Buna rağmen ICA PSV ve ICA/CCA oranı koroner arter hastalığı için bağımsız belirleyicilerdir.

ABSTRACT

Aims: The aim of this study was to determine and to compare the presence and extent of coronary artery disease in patients undergoing carotid artery stenting and treated conservative patients and to determine its association with ICA Doppler flow parameters.

Materials and Methods: The patients (112) with sonographically significant lesion (diameter stenosis of $\geq 50\%$) underwent elective carotid angiography and coronary angiography was attempted in a single session. 65 patients underwent elective stenting of the ICA. Only 47 patients were treated conservatively. In two groups (stented and conservative groups); modified Gensini scoring was used to determine the severity of coronary atherosclerosis.

Results: 30 patients (mean age 67 ± 11) had coronary artery disease in stented patients, but 21 patients (mean age 65 ± 8) had coronary artery disease in treated conservative patients. Gensini scoring was 22 ± 8 in stented group and 20 ± 6 in conservative group and statistically significant was not determined between two groups.

Univariate analysis revealed that the Doppler parameters of carotid AD were not associated with presence and extension of coronary stenosis (Gensini scoring). However, multivariate stepwise logistic regression analysis selected ICA PSV (β : -0.641, t: 2.698, $P=0.01$) and the ICA/CCA ratio (β : -1.056, t: -2.71, $P=0.01$) as the independent predictors of the presence of coronary stenosis.

Conclusions: The patients undergoing elective stenting of the carotid artery have a high incidence of concomitant coronary artery disease, that is not different from the conservative group, but all of these patients had sonographically significant atherosclerotic lesion. However, ICA PSV and the ICA/CCA are the independent predictors of the presence of coronary stenosis .

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ATEROSKLEROZ.....	4
2.1.1. Tanımı	4
2.1.2. Epidemiyolojisi	8
2.1.3. Risk Faktörleri.....	9
2.2. KORONER ARTER YAPISI, HİSTOLOJİK VE FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	13
2.3.KORONER ARTER HASTALIĞI	15
2.3.1. Epidemiyoloji.....	16
2.3.2. Risk Faktörleri.....	17
2.3.3. Ciddiyetinin Değerlendirilmesi.....	25
3. KAROTİS ATEROSKLEROTİK HASTALIĞI ve TEDAVİSİ.....	29
3.1. Karotis Arter Ateroskleroza ve Stenoza.....	29
3.2. Karotis Arter Lezyonlarında Tedavi.....	37
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
4.1. Araştırmanın Etik Yönü.....	52
4.2. İstatiksel Analiz.....	52
5. BULGULAR.....	52
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	57
7. KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR

ACAS: Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study

ACE: Angiotensin converting enzyme

ACC: American College of Cardiology

AHA: American Heart Association

AKS: Akut koroner sendrom

AMİ: Akut miyokard İnfarktüsü

KABG: Koroner arter by-pass cerrahisi

CEA: Karotis EndArterektomisi

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: European Society of Cardiology

ECST: European Carotid Surgery Trial

KAH : Koroner arter hastalığı

NSTEMI: ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü

PKG: Perkütan koroner girişim

SAPPHIRE: The Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy

STEMI: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü

TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction

WHO: World Health Organization

ICA: İnternal Carotid Artery

CCA: Common Carotid Artery

ECA: Eksternal carotid Artery

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: . Koroner Arter Hastalığı Major Risk Faktörleri

Tablo 2: Washington Üniversitesi ICA Stenozu Dupleks Kriterleri

Tablo 3: ICA Doppler Akım Parametreleri Temel Alınan Darlık Kriterleri

Tablo 4: ICA stenozu tanısında “Konsensus Heyetinin RDUS Kriterleri”.

Tablo 5: Hastalara ait Demografik ve Klinik Özellikler

Tablo 6: Karotis Stent Uygulanan ve Medikal Tedavi Uygulanan Hastalara Ait Demografik ve Doppler USG Bulguları

Tablo 7: Koroner Arter Hastalıklarının Doppler Parametreleri ile Karşılaştırılması

Tablo 8: Logistic Regresyon analizi; Sadece ICA PSV ve ICA/CCA oranı Gensini Skoru korelasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri.

Şekil 2: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri.

Şekil 3: RDUS incelemede karotis stenozu değerlendirilmesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz erken yaşlardan itibaren başladığı gösterilmiş, multifaktöriyel ve progressif bir süreçtir (1). Ateroskleroz yıllar geçtikçe tüm dünyayı saran bir epidemi ve çok ciddi morbidite ve mortalite nedeni haline gelmektedir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli nedeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır (2). Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz, çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak AMI veya inme şeklinde orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (3).

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin, intima ve mediasında önce endotel fonksiyon bozuklukları ile başlayan, sonra aterosklerotik plak gelişimi ile süregelen, hayatın çok erken dönemlerden itibaren kesintisiz devam eden yaygın yapısal hastalığıdır. En sık koroner arterler, aort, iliofemoral arterler, karotis tutulurken daha düşük sıklıkla intrakraniyel arterler de tutulmaktadır (4).

KAH tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm ve morbidite sebeplerinin başında gelmektedir. KAH büyük bir oranda ateroskleroz zemininde gelişir. Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Koroner ateroskleroz, iskemik kalp hastalığına yol açabilir ve arteriyal lezyonlara trombus eklendiğinde, iskemik kalp hastalığının en ağır formu olan myokard infarktüsü gelişir ki, bu durum tek başına ABD'deki

ölümleri % 20-25'inden sorumludur. KAH Amerika Birleşik Devletlerindeki kadın ve erkeklerin her ikisinde de tek başına en büyük mortalite ve sakatlık nedenidir (5-7) .

Serebrovasküler hastalıklar (SVH) tüm dünya toplumlarında kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir. SVH birbirinden bağımsız bir çok risk faktöründen etkilenecek gelişmektedir. Ekstrakraniyal karotis arter aterosklerozu (anlamlı stenoz gösteren), iskemik inme oluşmasında en önemli tıkaçıcı arter hastalığıdır. Tüm ekstrakraniyal karotis arter hastalıklarının etyolojisinde %90 nedeni ateroskleroz oluşturmaktadır.

Ateroskleroz, karotis arteri diffüz olarak tutmaz, genellikle tek veya birçok bölümünü ayrı ayrı etkiler. Stenoza yol açan aterosklerotik lezyonların (plak) en sık yerleşim yeri karotis arter bifurkasyonudur. Bu bölgedeki aterosklerotik plakların en önemli özelliği, diğer segmentlerdeki plaklara oranla çok daha fazla plak rüptürü ve ülserasyonlara yol açmasıdır (8). Bu yerleşimi vertebral arter çıkışı, karotis ve innominat arter çıkışı, internal karotis sifon bölgesi ve anterior serebral arter çıkışı takip eder (9).

Karotis arter aterosklerozu gelişiminde etkili risk faktörleri, genel olarak KAH gelişimindeki risk faktörleri ile korelasyon göstermektedir. Bunlar arasında en önemlileri; ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, obezite, oral kontraseptif kullanımı, periferik arter hastalığı, iskemik

kalp hastalığı, geçirilmiş iskemik inme ve geçici iskemik atak varlığıdır. Bu risk faktörleri aterosklerozun gelişimini hızlandırdığı gibi şiddetini de artırmaktadır.

Schwartz ve Mitchell, karotis aterosklerotik hastalıkla koroner hastalığın ciddiyeti arasında sıkı bir korelasyon bildirmişlerdir (10). Aterosklerozun ilerlemiş safhalarında bu daha da belirgin hale gelmektedir. Hertzler ve arkadaşları koroner arter by-pass operasyonu (KABG) olgusunun %2.8'inde semptomatik veya yüksek dereceli karotis stenozu tespit etmişlerdir. KABG sonrası inme riski %2'nin altında iken karotis stenozunun eşlik ettiği olgularda bu oran %6-16 arasında değişmektedir. (11,12).

Çalışmamızda karotis darlığı olan hastalar karotis stentleme ve medikal tedavi açısından iki gruba ayrılmış ve bu hastalar da KAH sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Amacımız, karotis darlık derecesi ve varlığı ile KAH sıklığının ve yaygınlığının ilişkisini ve bu ilişkinin ICA Doppler parametreleri arasındaki ilgisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

1.ATEROSKLEROZ

2.1.1. Tanımı

Ateroskleroz, muskuler artelerin yavaş seyreden progresif bir hastalığıdır. Klinik etkilerini temel olarak orta boyutlu muskuler arterler (koroner, karotis, basiller ve vertebral arterler) ve alt ekstremitelerin iliak, süperfisiyal ve femoral arterlerinde gösterir. Daha büyük arterler (aorta ve iliak arterler gibi) de tutulabilir ve bu büyük arterlerdeki ana klinik sekel genellikle anevrizmal dilatasyon ve buna bağlı etkilerdir (7).

Aterosklerozun en erken lezyonları çocuklar ve bebeklerde görülebilir. Bu Lezyon yağlı çizgi (fatty streak) diye adlandırılır. Oysa ilerlemiş lezyonlar fibröz plaklardır. Fibröz plaklar genellikle yetişkin ve ileri yaşlarda görülür (8,9). Son zamanlara kadar hazırlanan preparatlar otopsi örneklerinden alınmakta ve kötü saklanmaktaydı. Bu örneklerde hücreler lipid yüklüydüler ve köpük hücreler olarak adlandırılmaktaydı. Oysa gerçekte böyle bir hücrenin kaynağını saptamak mümkün değildi. Giderek doku fiksasyonu ve saklanması konusunda yeni teknikler geliştirildi. Hücreler için spesifik monoklonal antikorlar bulundu. Bu antikorların kullanımı ve gelişmiş saklama teknikleri artık aterosklerozun farklı lezyonlardaki hücre kaynağını tespit etmeyi olası kılmaktadır (8,9).

Yağlı izgi (Fatty Streak):

Yağlı izgilenme, Sary tarafından ilk defa çocuklarda ve gençlerdeki çalışmalarında gözlemlenmiştir (9). Sary, 10 yaşından itibaren yağlı çizgilenmelerin lipid yüklü makrofajlar tarafından oluşturulduğunu, değişen sayıda lipid doku düz kas hücrelerinin bunların etrafında toplandığını, böylece lezyonun boyutunun giderek arttığını saptamıştır. Yağlı çizgilenme köpük hücrelerinde depolanmış bol miktarda lipidden ötürü sarı renk veren bir bölge olarak görülmektedir. Bu lipid kitlesi kolesterol ve kolesterol esterlerinden oluşmaktadır. Plazmadan köpük hücrelerine lipoprotein transportu da söz konusudur. İntimada mevcut olan plazma lipidleri makrofajlar tarafından hücre içine alınmaktadır ve hidrolize edilmektedir. Ardından yeniden esterleştirilmektedir. Sary, ocuklar ve gençlerin koroner arterlerinde çizgilenmeleri de çalışmıştır. Sary'nin gözlemlerine göre; bu yağlı çizgilenmelerin anatomik bölgeleri daha ileride gelişen fibromuskuler lezyonlar veya fibröz plakların anatomik bölgeleriyle aynıdır. Hem Sary' nin bulguları hem de daha sonra yapılan diğer çalışmalar spesifik bölgelerdeki yağlı çizgilenmelerin aterosklerozun daha ileri fibroproliferatif lezyonlarına dönüştüğünü düşündürmektedir. Oysa spesifik olmayan anatomik bölgelerdeki yağlı çizgilenmeler zamanla ya aynı kalmakta, ya kaybolmakta ya da regresyona uğramaktadır. Mc Gill yağlı çizgilenmelerin koroner arterlerin yüzeylerinde giderek artan tıkanmalara yol açtığını ve bu bölgelerin ilerlemiş lezyonların oluşumu için zemin oluşturduğunu çalışmalarında göstermiştir

Böyle gözlemler birçok durumda yağlı çizgilenmelerin aterosklerozun ilerlemiş tikayıcı formlarına dönüşen öncü lezyonlar olduğunu düşündürmektedir (10).

Köpük hücreleri yağlı çizgilenmelerde oluşunca ve lezyonlar ilerleyince artık hücrelerin kökenlerini saptamak çok zordur. Bu hücreler lipid tanecikleriyle doludurlar. Boş vakuollere sahiptirler, ince halka şeklinde bir stoplazmaları vardır. Bazı monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. Böylece en az 2 spesifik hücre tipi gözlenmektedir. Tsukada ve arkadaşları düz kas hücrelerinin alfa aktin makrofajlarda mevcut olan stoplazmik antijene karşı monoklonal antikorlar geliştirmişlerdir. Bu monoklonal antikorlar yardımıyla ateroskleroz lezyonlardaki makrofajları, T lenfositleri ve düz kas hücrelerini identifiye etmek mümkün olmuştur. Kesin olarak yağlı çizgilenmelerin lipid yüklü makrofajlardan, T-lenfositlerinden ve bunlarla birlikte küçük, değişken sayıda düz kas hücrelerinden oluştuğu söylenebilir (11).

Diffüz intimal kalınlaşma:

Diffüz intimal kalınlaşma olarak adlandırılan lezyon artmış sayıda düz kas hücresi ve bunu çevreleyen değişik miktarda konnektif dokudan oluşmaktadır. Diffüz intimal kalınlaşma aterosklerozun daha ileri lezyonlarına dönüşmez. Diffüz intimal kalınlaşma tam olarak anlaşılammıştır ve halen tartışmalı bir konudur (11).

Fibröz Plaklar:

Aterosklerozun ilerlemiş lezyonları fibröz plak olarak adlandırılır. Fibröz plak trombozu, hemorajiyi ve/veya kalsifikasyonu içerdiği zaman komplikasyona uğramış lezyon olarak adlandırılır. Fibröz plaklar, beyaz renkli ve kabarık görünümlüdür. Birçok olguda arterlerin lümenine doğru çıkıntı yapmıştır ve kan akımını engelleyebilir. Bu lezyonlar çok sayıda intimal düz kas hücreleri, bunlarla birlikte olan çok sayıda makrofaj ve T lenfositlerinden oluşmaktadır. Makrofajlar ve düz kas hücreleri lipid içerdiği zaman bu lipid primer olarak kolesterol ve kolesterol esterleridir. Prolifere olmuş düz kas hücreleri kollajen ve elastik lifler tarafından çevrenirler. Fibröz plaklar karakteristik olarak bir fibröz kapsüle sahiptir (12).

Süperfisiyal femoral arterlerde ilerlemiş tıkaçıcı lezyonları olan erkek hastalarda yapılan bir çalışmada; fibröz kapsülün, ince düz kas hücreleri ve bunu çevreleyen çok sayıda lameller, bazal membran, proteoglikan ve kollajen fibrilinden oluştuğu gözlenmiştir. Yine bu çalışmada fibröz kapsüldeki konnektif doku, ileri derecede yoğun fibröz kapsül, düz kas hücreleri, makrofajlar ve çok sayıda lenfosit (CD8 ve bazen CD4 T hücreleri) karışımından oluştuğu saptanmıştır. Fibröz plağın büyük miktarını oluşturan hücresel yapıda konnektif doku bol miktarda bulunmaktadır. Hücreden zengin bölgede nekrotik doku ve bu nekrotik dokuda da kolesterol kristalleri mevcuttur (13).

Bazı fibröz plaklar yoğun şekilde fibröz yapı ve daha az lipit içerirler. Oysa çoğunluğu lipitten zengindir. Bu farklılıklar arterlere ve risk faktörlerine göre değişir. Örneğin; süperfisiyal femoral arterlerde gözlenen fibröz plaklar yoğun sigara

tüketimi olanlarda ileri derecede fibröz ve göreceli olarak daha az lipid içermektedir. Oysa, hiperkolesterolemik bireylerin koroner arterlerindeki lezyonları lipid zenginliğine sahiptirler (13).

İnsanlarda aterosklerozun, ilerlemiş lezyonlarının dağılımı genel bir patern göstermektedir. Bilinmeyen bir nedene bağlı olarak bazı arter yatakları diğerlerine göre daha eğilimlidirler. Koroner, karotis ve serebral arterler en sık tutulanlardır. İnternal mamarian arter ilginç bir şekilde hemen hemen her zaman korunur. Bu durum bu arteri koroner baypas cerrahisi için çok değerli bir damar yapar (14). Aortadaki lezyonlarda çoğunlukla ana dalların ostialarının yakınındadır. Bazı arterler, örneğin renal arterler, ostiaları hariç aterosklerozdan korunmaktadır (15). Aterosklerozun belli bölgelerde oluşma eğilimi, endotelyal fonksiyonda güç algılanan varyasyonlarla açıklanabilir. Düşük akım koşulları gibi lokal kan akımı şekillerinde varyasyonlara bağlıdır. Akım hızına ek olarak akım tipi de, hücre morfolojisi üzerine direk bir etkiye sahiptir. Bir arterde oluşan lezyonun şiddeti , arterin kan akımı özellikleri, çapı ve bireysel özelliklere bağlı olabilir. Aterosklerozun ilerlemiş lezyonlarına bağlı klinik sonuçları, arterin lümenindeki total veya parsiyel tıkanmaya ya da gelişen tromboz, embolizm veya anevrizma dilatasyonuna göre değişir (16).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ateroskleroz, insanlarda dünya genelinde en önde gelen ölüm nedenidir. 2020 yılında kalp damar hastalıklarından ölüm hızının infeksiyöz nedenlere bağlı ölüm

hızını yakalayacağı öngörülmektedir. Gelişmiş ülkelerin bir problemi olduğu kabul edilmesine rağmen, bu tablo günümüzde değişmiştir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (17).

Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik açılardan karmaşık olmasına rağmen ateroskleroz önlenabilir bir hastalıktır. Temel klinik çalışmalar aterosklerotik klinik olayların insidansının çok fazla varyasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örneğin orta yaştaki erkeklerde AMI aynı yaştaki kadınlara göre 3-4 kat daha fazladır. Aterosklerotik hastalıkların insidansı nispeten kısa süreler içerisinde hem olumlu hem de olumsuz yönde radikal olarak değişebilmektedir. Bu değişiklikler sadece genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar hızlı ve sıktır. Bu da akla çevresel ve davranışsal değişikliklerin etkilerini getirmektedir. Tüm popülasyonlarda yapılan çalışmalar, aterosklerotik hastalıkların yükünü azaltmaya yönelik programların planlanması ve değerlendirilmesine yöneliktir. Bu çabaların nerelerde yoğunlaşması gerektiğini belirlemek için, aterosklerozun modifiye edilebilir risk faktörlerini ve bunların toplum içerisinde nasıl dağıldığını anlamak gerekir (18).

2.1.3.Ateroskleroz Risk Faktörleri

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere major risk faktörleri denir. Major risk faktörleri popülasyondaki risk artışının %90'ından sorumludur (19-22).

Tablo 1. Koroner Arter Hastalığı Major Risk Faktörleri

Geleneksel Faktörler		Yeni Risk Faktörleri
Sabit faktörler	Modifiye edilebilen	
Yaş	Sigara	C-Reaktif Protein
Aile hikayesi	Hipertansiyon	Homosistein
Etnik köken	Hiperlipidemi	Lipoprotein-a
Cinsiyet	Diyabet, insülin rezistansı	Fibrinojen
	Obesite	Fibrin
	Sedanter yaşam	D-Dimer
	Mental stress,depresyon	

Major Risk Faktörleri

1. **Yaş:** Amerikan Kalp Birliği klavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak üzere önemli bir risk faktörüdür (23).

2. **Cinsiyet:** Erkek cinsiyet bir 5çok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirlemektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat fazladır (23).

3. **Aile hikayesi:** Ailede veya 1.derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığının bulunması major risk faktörü olarak kabul edilir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olanlarda erken ateroskleroz riski 12 kat fazladır (23).

4. **Sigara:** En önemli düzeltilebilen risk faktörüdür. Endotel fonksiyonlarını bozar, HDL düzeylerini düşürür, kan fibrinojen düzeyini ve trombosit fonksiyonlarını artırır, sekonder polisitemiyi artırır. Bu etkilerle protrombotik bir etki oluşturur. Sigara içmeyenlerde dahi pasif içiciliğin koroner riski arttırdığı gösterilmiştir (23). Sigara, AMI yanında ani ölüm, aort anevrizması, periferik damar hastalığı, iskemik inme riskini de artırır. Bu etkiler doz bağımlıdır ve 1 ile 4 sigaradan başlayarak risk artmaktadır. Sigaranın bırakılmasıyla koroner risk 36% azalmaktadır (24).

5. **Hipertansiyon:** Epidemiyolojik çalışmaların çoğu sistolik ve diastolik kan basıncının koroner riski arttırdığını göstermiştir. Bilinen hastalığı KAH olanlarda mortalite ve inmeyi arttırıcı etkisi daha belirgindir.(25) Framingham çalışmasında yüksek-normal (sistolik 130-139 mmHg, diastolik 85-89 mmHg veya her ikisi) kan basıncının riski iki kat arttırdığı gösterilmiştir (26). Diastolik kan basıncında 11 mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg düşüşle inmede 63 %, KAH riskinde 46% düşüş izlenmektedir (27).

6. Hiperlipidemi: Serum kolesterolü yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Aterosklerozda lipidlerin rolü hakkında bildiklerimiz diğer risk faktörleri hakkında bildiklerimizden bir hayli fazladır. Kolesterol hipoteziyle birlikte LDLK 'nın (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol) en aterojenik lipoprotein olduğu bilinmektedir. LDL'nin yüksek oluşunun önemi ve LDL'nin düşürülmesinin yalnızca KAH riskini azaltmadığı aynı zamanda KAH morbidite ve mortalitesini, bazı vakalarda, total mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ortaya çıkarılmıştır. 2001'de yayımlanan NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III) kriterlere göre total kolesterol <200 mg/dl olması normal, >240 mg/dl yüksek olarak benimsenmiştir. HDL kolesterolün erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl olması düşük, HDL kolesterolün >60 mg/dl olması yüksek olarak değerlendirilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2003'te yayımladığı Avrupa Klavuz'undaki lipid değerleri ise daha farklıdır: Total kolesterol <190 mg/dl (5 mmol/L) ve LDL <115 mg/dl (3 mmol/L) düşük olarak değerlendirilir. KKH ve diyabeti olanlarda; total kolesterol <175 mg/dl (4,5 mmol/L), LDL <100 mg/dl (2,5 mmol/L) olması gerektiği belirtilmiştir. HDL'nin erkeklerde <40 mg/dl (1.0 mmol/L), kadınlarda <46 mg/dl (1.2 mmol/L) olması ve trigliseridlerin >150 mg/dl (1.7 mmol/L) olması artmış KKH riskiyle ilişkilidir (28). TEKHARF alışmasında Total kolesterol/HDL oranının 5'den yüksek olmasının gelecekteki koroner olayların en iyi öngrdürücülerinden biri olduğu gösterilmiştir (20).

7. Diabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom: Diyabet varlığı KAH eşdeğeri olarak görülmektedir. Kardiyovasküler riski 2-8 kat arttırmaktadır. KAH risk klinik diyabet görülmeden önce başlamaktadır. İnsülin rezistansı KAH açısından major risk faktörü olarak görülmektedir. Hipertrigliseridemi, insülin rezistansı, glukoz intoleransı, düşük HDL, mikroalbuminüri, santral obesite, hipertansiyon olarak tanımlanan **metabolik sendrom** da risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. NCEP ATP III klavuzuna göre belirtilen kriterlerden üçünün olması metabolik sendrom olarak tanımlanır. Bu kriterler; glukoz intoleransı (>110 mg/dl), hipertrigliseridemi (>150 mg/dl), düşük HDL (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl), yüksek kan basıncı (>130/85 mmHg) ve santral obesite (kadınlarda bel çapı >88 cm, erkeklerde >102 cm) varlığıdır. Kuopio'nun iskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü çalışmasında metabolik sendromu olan hastalar, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı artmış mortalite göstermiştir.(28)

Minör Risk Faktörleri arasında obesite, fizik aktivite azlığı, hipertrigliseridemi ve stressli kişilik yapısı sayılabilir.

2.KORONER ARTERLERİN YAPISI, HİSTOLOJİK VE FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

İnsan vücudundaki arterler damar duvarındaki yapısal farklılıklara bağlı olarak, elastik ve muskuler arterler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Elastik arterler genellikle büyük arterlerdir ve yapılarındaki elastik lifler sayesinde genişleyebilme kapasiteleri

yüksektir. Sistol sırasında genişleyen arterler, diyastol sırasında tekrar eski hallerine dönerek kan akımının devamlılığını sağlarlar. Elastik arterlere örnek olarak aorta, karotis ve iliak arterler gösterilebilir. Muskuler arterler, orta büyüklükteki damarlar olup, daha az düz kas hücresi içerirler ve genişleyebilme kapasiteleri daha azdır. Ancak elastik arterlerden farklı olarak metabolik ihtiyaçlar değiştiğinde buna cevap olarak damar çapını otopregulasyonla artırıp azaltabilmektedir. Muskuler arterlere örnek olarak koroner, brakial, femoral ve radial arterler verilebilir (21).

Koroner arterler iyi gelişmiş, üç tabakalı bir yapıya sahiptir. Arter duvarındaki bu temel yapıyı intima, media ve adventisya tabakaları oluşturur. İntima; iç kısımda endotel, dışta ise internal elastik lamina tarafından sınırlanır. Media; internal elastik lamina ile eksternal elastik lamina arasında kalan tabakadır. Adventisya ise eksternal elastik laminanın dışında kalan tabakadır (21).

Endotel, damarsal yapıların iç yüzeyini döşeyen, kan elemanları ile direkt temas halinde bulunan, yaşam boyunca travmaya maruz kalan, vücudun en büyük parakrin organı olarak tanımlanabilecek, içte ekstraselüler matrikse gömülü tek sıralı hücre tabakasıdır. İntimanın iç yüzeyini döşer ve metabolik olarak aktiftir. Endotel hücrelerinin gömülü olduğu ekstraselüler matriks, tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dışı matriks moleküllerinden oluşur. Bu matriks damar düz kasları tarafından üretilir. Endotel hücreleri hemostaz mekanizmalarında da önemli görevlere sahiptir. Yüzeyinde bulunan heparan sulfat sayesinde antitrombin III'un trombin'e bağlanarak, onu inaktif hale getirmesini sağlar. Ayrıca endotel hücre yüzeyinde bulunan trombomodulin, trombin'e bağlanarak protein S ve C'yi aktive

ederek, antitrombotik özellikler gösterir. Trombüs oluşmaya başladığında, normal endotel hücreleri fizyolojik fibrinolitik mekanizmaları açığa çıkartırlar. Bu durumda doku plazminojen aktivatörlerini üretirler. Bu enzimler plazminojenin fibrinolitik bir enzim olan plazmine aktivasyonunda katalizör görevi görürler. Tanımlanan bu mekanizmalar sayesinde endotel, damar içerisinde kanın akışkanlığının devamlılığını sağlar (21).

Media; neredeyse tamamen düz kas hücrelerince oluşturulan, internal ve eksternal elastik laminalar arasında bulunan tabakadır. Düz kas hücrelerinin esas fonksiyonu damar tonusunu ayarlamak ve metabolik ihtiyaca göre kan akımını düzenlemektir. Diğer bir fonksiyonu da yukarıda belirtilen ekstraselüler matriks proteinlerini üretmektir. Arter çapı arttıkça mediadaki düz kas hücrelerinin sayısı da artmaktadır. Her katman arasında da elastik bir tabaka bulunur. Media tabakasının iç 1/3 bölgesi damar lümeninden, dış 2/3 kısmı da vasa vasorumlar tarafından beslenmektedir (21).

Adventisya kollajen ve elastik lif demetleri ile fibroblastlar ve bir miktar düz kas hücresi ihtiva eden yoğun kollajen yapıya sahiptir. Vasküler bir dokudur, çok sayıda sinir lifi de içerir. Ayrıca media tabakasının 2/3'ünü besleyen vasa vasorumları da içermektedir (29,30).

2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI

KAH, endüstrileşmiş dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Dünya popülasyonunda ölüm nedenleri arasında KAH, 45 yaş

altındakiler için ikinci, 45 yaş üstündekiler için ilk sırada yer alır. Her yaşta, önemli bir morbidite etkenidir ve prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Tıkaçıcı KAH'ı genellikle epikardiyal koroner arterlerin aterom plakları ile daralması sonucu ortaya çıkar. Nadiren konjenital anomaliler, myokardiyal bridge, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda da aterom harici, darlığa neden olan koroner arter hastalığı sendromları görülebilmektedir (29).

KAH altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu, inflamasyon, lipid birikmesi ve fibromusküler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmesiyle neticelenir. Bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşumuna son derece meyillidir (21).

Hastalarda tek bir bulgu ve semptomatoloji yoktur, hatta bazı hastalar semptomsuz olabilmektedir, ancak genelde göğüs ağrısı (anjina pectoris) bulunur. KAH önemi, toplumdaki yaygınlığından, neden olduğu myokard enfarktusu, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemleri ile getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı büyümektedir (31).

2.1.1. Epidemiyoloji

Framingham çalışması, KAH'nın klinik yelpazesi ve prognozunu anlamamızda oldukça faydalıdır. Çünkü veri toplanması 1949 da, daha henüz KAH'ında sınırlı etkin tedavilerin olduğu ve olan tedavi seçeneklerinin de yeterli kullanılmadığı bir dönemde başlamıştır. KAH'nın önemli bir bölümü, hızlı bir şekilde, açığa çıkmamış

hastalıktan myokard enfarktüsüne ve hatta ölüme ilerleyebilir. Toplumda, bu zamansız ölümlerin çoğu, değiştirilebilir, önlenebilir risk faktörlerine bağlı gelişen hızlanmış ateroskleroza bağlıdır (31).

ABD’de 2001 yılında KAH, tüm kardiovasküler ölümlerin % 54’ünden sorumludur. KAH, tek başına bayan ve erkeklerde tüm ölümlerin en sık nedeni olarak saptanmıştır (her beş olumun birinden fazlası KAH’a bağlı bulunmuştur). 35 yaşından büyüklerde, KAH tüm ölümlerin üçte birinden sorumludur (31). Bayanlar için, yaşa göre düzenlenen risk durumu, göreceli olarak anjina dışında tüm olaylarda daha da yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni, myokard enfarktu geçiren bayanların, genellikle daha yoğun risk faktörlerine sahip olmalarındandır (32).

İskemik kalp hastalığı artık dünya çapında en önde gelen ölüm sebebidir ve gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanmasına, DM ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak, KAH sıklığı giderek artacaktır (33).

Ülkemizde de ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar yaygınlık açısından diğer ülkeler ile benzerdir. TEKHARF çalışmasında; erişkin nüfusta KAH’nın % 3.8, hastalığın klinik açıdan bulgu verdiği 60-69 yaşlarında ise %14’un üzeri sıklıkta görüldüğü saptanmıştır (34). Yine konu ile ilgili Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)’nin yayınladığı verilere göre ülkemizde ateroskleroza bağlı ölümler (KAH ve inme) tüm ölümlerin %43’ünü oluşturmaktadır (20).

2.1.2. Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri

Aterogenezin başlangıcında ortaya çıkan endotel disfonksiyonu, tedaviyle normale döndürülebilir. Genellikle, klinik olarak ateroskleroz tanısı konduğunda, primer tedavi yerine, sekonder tedavi uygulanarak ancak hastalığın ilerlemesi onenebilir (35). Bu nedenle, hastalığın risk faktörlerinin ve bunların KAH oluşumuna katkılarının doğru belirlenmesi, toplum sağlığı açısından yararlı olacaktır (35). Risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, fiziksel inaktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilir (DM, hipertansiyon, enfeksiyon gibi), bazıları da değiştirilemez (aile hikayesi, yaş, genetik ve ırksal faktörler gibi). Bazen bir kaç beraber bulunabilir: Metabolik sendrom ve hipertansiyon halindeki dislipidemi beraberliği gibi. Risk faktörleri, gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarla yapılan şüpheli risk faktörleri ölçümlerinin ardından, KAH'nın ortaya çıkışıyla, bu ölçümlerin kıyaslanması esasına dayanır (36). Hastalık tanısı konduktan sonra, hastalığın gelişimi ve prognozuna katkıda bulunan parametreler de risk faktörüdür.

Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörlerini ve önemlerini belirlemek üzere, "Framingham Study" (37), "the Multiple Risk Factor Intervention Trial" (MRFIT) (38), "the Prospective Cardiovascular Munster" (PROCAM) (39), "Collaborative Trial on Multifactorial Prevention of Coronary Heart Disease" (40), "the Oslo Diet-Heart Study" (35), "the Stanford Coronary Risk Intervention Project" (SCRIP) (41) projeleri gerçekleştirilmiştir. Ancak, risk faktörlerinin yönetimiyle ilgili mevcut çalışmalar, hemen hemen daima tek faktörlü araştırmalardır (39).

2.1.3. Klasik Risk Faktörleri

a. Yaş ve Cinsiyet

Her iki cinste major kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı koroner arter hastalığı erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 60 yaşına kadar 17 kadından birinde erkeklerin ise 5'inden birinin başından koroner olay geçmiştir. 60 yaş sonrası ise gerek erkek gerek kadınlarda ölümün önde gelen nedeni koroner arter hastalığı olmaktadır. Cinsiyetin koroner arter hastalığı riski üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterole bağımlıdır. Menopoz öncesi dönemle uyumlu olarak koroner arter hastalığından koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Menopozla birlikte LDL düzeyleri yükselmeye başlar. HDL de ise artma durur veya biraz düşer. Böylece LDL/HDL oranı kötüleşir. Prematür menapoz veya oofektominin koroner arter hastalığı riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir. Ancak overlerin dolayısıyla östrojen salınımının sağlam bırakıldığı basit histerektomi ile de risk artmaktadır. Bunun menstruasyonun kaybına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (41).

Uluslararası Ateroskleroz Projesi'nde diğer cinsiyet-ırk alt gruplarıyla karşılaştırıldığında beyaz erkekler umulmadık şekilde ateroskleroza yatkın

bulunmuştur. Aort, koroner ve serebral ateroskleroz yaygınlık derecesinde cinsiyet farklılığının beyazlarda belirgin olmasına karşı siyahlarda en azdı. Aksine çok daha sonra başlayan Gençlerde Aterosklerozun Patobiyolojik Belirleyicileri çalışmasında değerlendirmenin Uluslararası Ateroskleroz Projesi çalışmasındaki metodla yapılmasına rağmen beyaz erkekler artık en yatkın alt grubu oluşturmuyordu; belirgin cinsiyet farklılığı saptanmadı ve siyahlar en az beyaz erkekler kadar ateroskleroza yatkın bulundu. Mikroskopik olarak değerlendirildiğinde ileri plakların 30-34 yaşlarında erkeklerde kadınlara göre çok daha fazla olmasıyla koroner lezyonların erkeklerde kadınlara göre çok daha fazla olmasıyla koroner lezyonların erkeklerde kadınlardan daha hızlı ilerlediği kanıtlanmıştır. Hızlı trombüs aracılı plak ilerlemesine yönelik altta yatan mekanizma bir oranda cinsiyete bağlı gibi görünmektedir ve plak erozyonu kadınlarda erkeklerden daha sıktır (41).

b. Sigara içme

KAH riski, günde 20 adetten fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre 4 kat daha fazladır. Öte yandan AMI riskinin, 3-6 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (42). Hafif içicilerde (günde <5 adet) bu risk, içmeyenlere oranla 2 kat artmaktadır. Hipertansif diyabetiklerde, sigara içme, oral kontraseptif kullanımı veya hiperkolesterolemiyle beraberse, risk daha da artmaktadır. Nikotin, katran, karbonmonoksit miktarı azaltılmış hafif sigaraların daha az zararlı olduğuna dair kanıt yoktur (43). Sigaranın bırakılması, sağlıklı veya miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda, yaşam süresini uzatmakta ve üç beş yıl içinde KAH riskini %50-80 azaltmaktadır (43).

Çeşitli çalışmalarda, sigara içmenin plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu ve kan viskozitesini arttırdığı, nitrik oksit düzeyini azaltması nedeniyle aterosklerotik riski yükselttiği gösterilmiştir. Ayrıca, tütünde bulunan kimyasal tahriş ediciler, endotel hasarı meydana getirirler. Sigara içme, HDL düzeyini azaltır ve LDL oksidasyonuna ortam hazırlar. Sigara tiryakisinde, lipid profilinde değişikliklerin oluşum mekanizması, lipoproteinlerin, serbest radikallere maruz kalmasıyla açıklanabilir (42).

c. Aile Hikayesi

Ailede birinci derece erkek akrabasının 55, kadın akrabasının 65 yaşından önce myokard infarktüsü veya ani ölümlerle kaybedilmesi, bireyde KAH için bağımsız risk meydana getirir (44). Lipid metabolizmasının tek gen mutasyonlarından etkilendiği bilinmektedir. Kompleks çoklu gen hastalıkları (hipertansiyon, DM, homosisteinemi gibi) KVH lar için habercidir. Prematüre KVH için, pozitif aile hikayesi risk potansiyeli meydana getirmektedir (35).

d. Obezite ve Fiziksel İnaktivite

Obezite, özellikle gençlerde KVH için önemli bir primer risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi, 18,5-24,9 Kg/m² üzerine çıktıkça, KAH riski artar. Obezite nedeniyle, DM, hipertansiyon da ortaya çıkabilir. Ayrıca insülin direnci, dislipidemi ve abdominal

obeziteyle karakterize metabolik sendrom tablosu da, KAH için belirgin risk oluşturur. Abdominal obezite, insulin direnci ve KAH beraber görülmektedir. Bel çevresinin kadında 88, erkekte 94 cm. altında olması istenir (44). Fiziksel aktivite, yağ dokusunu ve kan basıncını azaltırken, glukoz toleransını, kardiyovasküler ve pulmoner kapasiteyi arttırmaktadır (45).

e. DM ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve hiperinsulinemi, ateroskleroza neden olan vasküler yapı değişikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur, KAH için zemin hazırlar (46,47). Artan plazma insulin düzeyi, KAH riskinde artış meydana getirir (48). Ayrıca insulin, lipoliz sırasında yağ hücrelerinin yağ asidi alım hızını belirleyen açılasyon uyarıcı protein, yağ asidi alımı ve birikimi süreçlerinin etkinliğini belirlemektedir (47). Kadınlarda diyabet, KAH riskini üç misli artırır. Bu risk, genç DM'lu hastalarda daha yüksektir. Metabolik regülasyonu kötü olan tip 1 ve tip 2 DM'lu hastalarda, "insulin growth factor-1" gibi büyüme faktörlerini artırır. Bu büyüme faktörleri hiperglisemi varlığında gelişmekte olan, aterosklerotik lezyonların fibromusküler bileşenlerinin proliferasyonunu hızlandırır. Yine de, LDL-kolesterol düzeyleri normal kalabilir. Diyabetlide tipik lipid profili, artmış total trigliserid ve azalmış HDL kolesterol ile karakterizedir. Bu profilin görülme nedeni, sıklıkla trigliseridden zengin lipoprotein metabolizmasında anormallik ve LDL yapısının bozulmasıdır. Böylece, küçük yoğun LDL ("small dense LDL", sdLDL) partikülleri meydana gelir. Ayrıca, metabolik kontrolü kötü olan diyabetlide, serum lipoprotein (a) [Lp (a)] düzeyleri de yükselir (41).

f. Hipertansiyon

Artmış sistemik kan basıncı, endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerotik kalp hastalığı ve inme için risk oluşturur. Yüksek kan basıncı, endotelden salıverilen vazodilatörler, LDL gibi makromoleküllere karşı vasküler geçirgenliği arttıracak biçimde damarı zayıflatır. Bu arada, endotelde, yine aterojenik bir madde olan “endotelin” üretimi artar (49). Yüksek kan basıncı, lökositlerin endotele yapışmasını da indükler. Sonuç olarak hipertansiyon, düz kas hücre proliferasyonu ve büyüme faktörlerinin salınımıyla ilişkilidir. Kan basıncının 130/85 mmHg. üzerinde olması istenmez (44).

g. Dislipidemi

Lipoproteinler, lipid ve protein içeren yüksek molekul ağırlıklı kompleks partiküllerdir. Fizyolojik koşullarda lipoproteinler, normal büyüme ve gelişmeye yardım, enerji temini ve depolanması için hücrelere lipid taşırlar. Aterogenezde özellikle önemli bir rol oynadığı bilinen LDL, damar duvarında iki yonlu lipid transportunda etkilidir (50). Yine LDL-C, akut koroner olaylarda son basamak olan pıhtı oluşumuna katkıda bulunabilir. Antiaterojenik özellikteki HDL-C ise, aterosklerotik lezyonlardan kolesterolun uzaklaştırılmasında rol alır. Öte yandan HDL-C, LDL oksidasyonunu ve birikimini inhibe eder (46).

Trigliseritler, sdLDL, postprandiyal çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), şilomikronlar'da KAH için risk meydana getirirler. Plazma Lp(a) düzeyleri artışı, özellikle artmış LDL-C düzeyleriyle beraber ise, önemli risk meydana getirir. Fakat henüz bu riskin derecesi dökümente edilememiştir. Serum total kolesterol (TC) düzeyi arttıkça, KAH riskinin arttığı kabul edilmektedir. LDL-C düzeyinde %1 oranında azalmanın, KAH riskini %2 azalttığı bildirilmektedir. KAH olanlarda LDL-C düzeyinin 100 mg/dl altında olması hedeflenir (44). Ancak, son klinik çalışmalarda, LDL-C düzeyi arzu edilen sınırlarda olduğu halde, tek başına HDL-C düşüklüğünün de, KAH riski oluşturduğu belirtilmektedir (51,52,53). "Framingham" çalışması bulgularına göre, TC < 200 mg/dl olanlarda, HDL-C < 40 mg/dl ve HDL-C > 60 mg/dl olduğu durumlarda 14 yıllık KAH insidansı, sırasıyla % 11,2 ve %3,8 olarak rapor edilmiştir (54). Amerika'da KAH olanların %40'ında, Türkiye'de daha da geniş oranda, LDL-C normal, HDL-C'nin düşük olduğu yayınlanmıştır (55).

Hipertrigliserideminin, bağımsız bir risk faktörü olduğu tartışılabilir. Ancak serum TG nin 250-500 mg/dl seviyelerinde (bazı metabolik sendromu vakalarında olduğu gibi), aterojenik dislipidemiden söz edilmektedir (44). Metabolik sendromlu bireylerde, TC referans düzeylerde olsa dahi, hipertrigliseridemi olması nedeniyle aterojenik risk vardır (43).

2.1.4. Yeni Risk Faktörleri

KAH prevalansını ve bazı hastalarda ortaya çıkan premature KAH nedenini açıklamak için, klasik major risk faktörleri yeterli olmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda (hiperhomosisteinemi, Lp(a) yüksekliği, BNP, high-sensitive C-reactive protein (HsCRP) yüksekliği, enfeksiyon, protrombotik faktörler, çözülebilir CD40 Ligand ilişkisi gibi) bazı yeni risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak bunların bazıları geniş epidemiyolojik çalışmalarda tam kanıtlanamamış veya bazılarının modifikasyonu ile KAH'nda regresyon sağlanıp sağlanamayacağı tam anlaşılamamıştır (29).

2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sistemik hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve diyabet koroner arter hastalığı için iyi tanımlanmış major risk faktörleridir. Bununla birlikte anjiyografik ateroskleroz için risk faktörleri daha az araştırılmıştır ve ayrıca eski çalışmalarda risk faktörleri farklılık göstermektedir. Bu farklılığın nedeni küçük hasta gruplarıyla çalışılmış olması ve incelenen risk faktörlerinin farklılığına bağlı olabilir. Çoğu anjiyografik çalışmada risk faktörleri major koroner arterlerin proksimal lezyonlarına göre değerlendirilmiştir. Bununla birlikte yalnızca her bir major koroner arter veya segmentte maksimum tıkanıklığa göre koroner ateroskleroz ciddiyetinin değerlendirilmesi için yetersiz kalmaktadır. Bozulmuş glikoz toleransı ve yükleme sonrası glisemi kardiyovasküler hastalıklar için gittikçe önemi artan risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Bununla beraber bozulmuş glikoz toleransı ile koroner

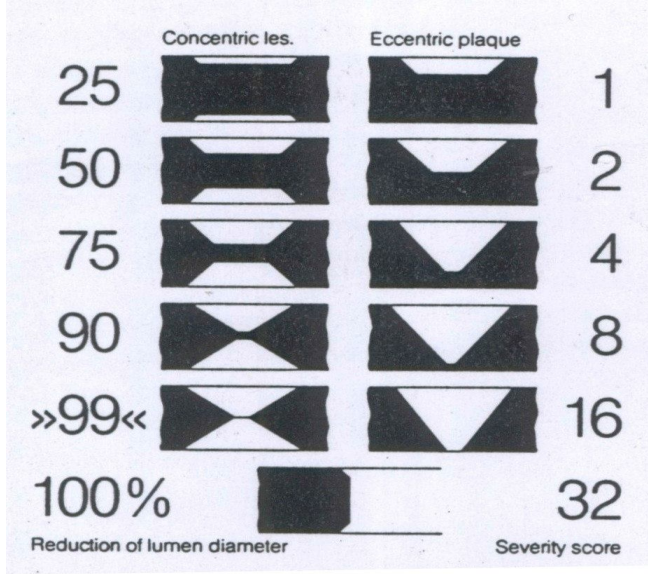
ateroskleroz ciddiyeti arasındaki ilişki tartışmalıdır ve yükleme sonrası glisemi ile ateroskleroz ciddiyeti arasındaki birliktelik yetersiz anlaşılmıştır (56).

2.2.1. Koroner anjio skorlamaları

1-Damar skorlaması: Anlamlı darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde %70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter tek damar olarak alınır.

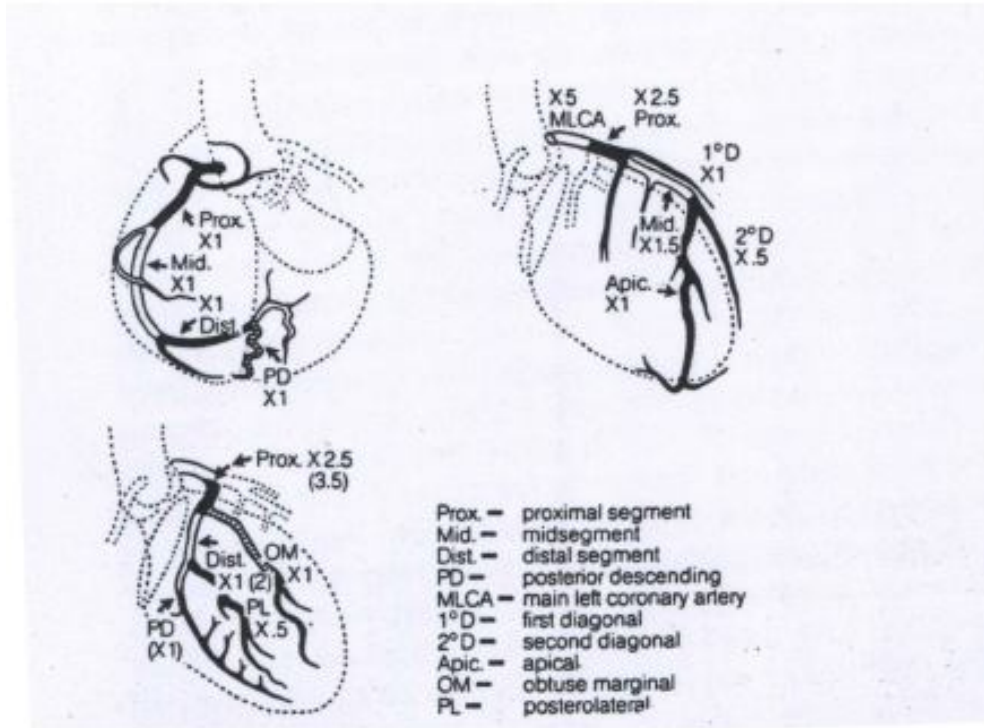
2-Stenoz skorlaması: Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır (57). Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir.

Şekil 1: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri



Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır.

Şekil 2: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri.



3-Yaygınlık skorlaması: 1990'da Sullivan tarafından geliştirilmiştir. Bu skorlamada damar lümeninde düzensizlik olarak tanımlanan ateromun damara oranı bulunur. Bu sonuç herbir damar için belirlenen sabit katsayıyla çarpılır ve skorlamalar toplanır (58).

Üç tekniğin karşılaştırıldığı Sullivan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bütün anjiyografik skorlamalar birbirleriyle ilişkili çıkmıştır. Bütün risk faktörleri ile skorlamalar arasında ilişki saptanmışken, yaygınlık skoru ile daha güçlü ilişki bulunmuştur. Yaş stenoz skorlaması ile ilişkisizken yaygınlık skoru ile ilişkilidir ve yine lipoprotein ve apolipoprotein düzeyleri yaygınlık skoru ile ilişkili bulunmuş ancak tek başına stenoz skorlamasının kullanıldığı zaman ilişkili çıkmamaktadır. Bu bulgular, damar skorlaması ve stenoz skorlamasının esas olarak lümen daralması şiddetini göstermesine, yaygınlık skorlamasının ise ateroskloretik süreçle direkt ilişkili olmasına bağlanmıştır (58).

Koroner arter hastalığının anjiyografik belirteçleri yaygın olarak incelenmiş ancak sonuçlar çeliskili bulunmuştur. Bir çalışmada yaş, aile öyküsü, ApoB ve Lp(a) %50'nin üzerindeki darlık olarak tanımlanan koroner arter hastalığı için bağımsız belirteç olarak bulunmuştur (59). Başka bir çalışmada plazma Lp(a) konsantrasyonu, erkek cinsiyet ve sigara içiciliği bağımsız belirteçler olarak gösterilmişken LDL, trigliserid ve HDL için gösterilememiştir (60). Bunun tersine çoklu değişken analizlerinde Lp(a) lezyon skorlaması ile ilişki göstermezken yaş, cinsiyet, total kolesterol ve HDL ile ilişkili saptanmıştır (61).

Karotis ve femoral arter intima-medya kalınlığı ile koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada; yaş, erkek cinsiyet ve diyabet koroner arter hastalığı yaygınlığı ve karotis, femoral arter intima-medya kalınlığı için yaygın risk faktörü olarak tanımlanmıştır. İnsülin seviyeleri femoral arter intima-medya kalınlığı ve koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında ilişki saptanmıştır, ancak lipid düzeyleri ile esas olarak karotis arter intima-medya kalınlığı ilişkili bulunmuştur. Karotis ve femoral arter intima-medya kalınlığı arttıkça koroner arter hastalığı yaygınlığı artmaktadır. Çoklu değişken analizi kullanıldığı zaman koroner arter hastalığı yaygınlığı için bağımsız belirteç olarak erkek cinsiyet, femoral arter ve karotis intima-medya kalınlığı, diyabet bulunmuştur. Gensini skoru için bağımsız belirteç olarak yalnızca femoral intima-medya kalınlığı saptanmıştır (62).

3.KAROTİS ATEROSKLEROTİK HASTALIĞI VE TEDAVİSİ

3.1. Karotis Arter Ateroskleroza ve Stenoza

Ekstrakranial karotis arter ateroskleroza (anlamli stenoz gösteren), iskemik inme oluşmasında en önemli tıkaçıcı arter hastalığıdır. Tüm ekstrakranial karotis arter hastalıklarının etyolojisinde %90 nedeni ateroskleroz oluşturmaktadır. Ateroskleroz, karotis arteri diffüz olarak tutmaz, genellikle tek veya birçok bölümünü ayrı ayrı etkiler. Stenoza yol açan aterosklerotik lezyonların (plak) en sık yerleşim yeri karotis arter bifurkasyonudur. Bu bölgedeki aterosklerotik plakların en önemli özelliği, diğer segmentlerdeki plaklara oranla çok daha fazla plak rüptürü ve ülserasyonlara yol

açmasıdır (63). Bu yerleşimi vertebral arter çıkışı, karotis ve innominat arter çıkışı, internal karotis sifon bölgesi ve anterior serebral arter çıkışı takip eder (64).

Karotis arter ateroskerozu gelişiminde etkili risk faktörleri, genel olarak ateroskleroz gelişimindeki risk faktörleri ile korelasyon göstermektedir. Bunlar arasında en önemlileri; İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, obezite, oral kontraseptif kullanımı, periferik arter hastalığı, iskemik kalp hastalığı, geçirilmiş iskemik inme ve geçici iskemik atak varlığıdır. Bu risk faktörleri aterosklerozun gelişimini hızlandırdığı gibi siddetini de artırmaktadır (63).

Karotis arter aterosklerozuna bağlı inme riskinin araştırılmasına yönelik yapılan bir çok çalışmada en önemli nedenin stenoz derecesi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalardan en önemlileri asemptomatik hasta grubunda; ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) ve semptomatik hasta grubunda NASCET (North American Symptomatik Carotid Endarectomy Trial) ile (European Carotid Surgical Trialist) ECST'dir (65-67).

İnme riskinde aterosklerotik plakların neden olduğu stenoz derecesi kadar plakların histolojik yapısı ve morfolojisinin de önemli olduğuna dikkat çekilmektedir (68). Endarterektomi ile çıkarılan plakların patolojik olarak incelenmesi sonucunda her %70'den fazla stenotik plağın aynı oranda risk oluşturmadığı belirlenmiş ve plak yapısının değerlendirilmesinin de hasta seçiminde önemli olacağı düşünülmüştür. Plak yapısında sonuca etki edebilecek iki önemli faktör vardır. Bunlardan birincisi plağın sert (kalsifik)-yumuşak (yağ içerikli) ya da stabil-unstabil oluşudur (65).

Steffen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalarından semptomatik olanlarda %67 yumuşak plak ve asemptomatik olanlarda %86 sert plak tespit etmiştir (69). Yüksek oranda yağ içeren yumuşak plakların geçici iskemik atak ve inme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (70). Bock ve arkadaşları hasta takibinde yağlı plak grubunda %5,7 inme riski saptarken sert plaklarda ise bu değeri %2,4 olarak bulmuştur (71).

Plak yapısıyla ilgili ikinci önemli faktör ülserasyondur. Çalışmalarda 10 mm² üzeri ülserler dikkate alınmıştır. Plak ülserasyonu inme riskini yaklaşık 2 kat artırmaktadır (66). Karotis ülserasyonu komplike olmuş lezyonlarda bulunur. Bu da geçici iskemik atak ve inmede önemli rol oynar. Ülserasyon fibröz kapsülün yırtılması ile oluşur. Endotel ile kaplıdır. Yüzeysel ya da derin olabilir. Kalsiyum, kolesterol içerebilir ve plak içi taze kanama ile birlikte görülebilir. Çoğunlukla yeni bir tromboz oluşumu için yuva vazifesi görürler. NASCET çalışmasında ülserasyon gösteren ve %75 oranında darlık yapan plaklarda 2 yıllık süreçte inme riski %26 iken, %95 darlıkta bu riskin %73'e çıktığı tespit edilmiş olup ülserasyon olmayan grupta darlık artışının inme riskini artırdığı bildirilmiştir (72).

Plak morfolojisi ile ilişkili diğer bir önemli faktör plak içi kanamadır. %70 üzerindeki karotis arter stenozlarında daha belirgin olmak üzere, plaktaki her stenoz derecesinde artışın plak stabilitesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Semptomatik karotis arter hastalarının %85'inde plak içi kanama saptanmıştır (73). Plak içi kanama semptomatik hastada en sık görülen patolojidir. Stenoz oranının artması ile birlikte plak içi kanama oranı da artmaktadır. Plak içi kanamanın varlığı en az darlık

oranı kadar önemlidir. Ancak semptomatik hastaların bir çoğunda serebrovasküler olay plak yapısındaki ani değişikliklerle olmaktadır. Bu durumda plak içi kanamanın önceden tespiti zor olmaktadır (73).

Plak içi kanama, kompleks plağın yumusak orta bölümüne ani kanama veya vaza vazorumların genişleyerek yırtılması sonucu ortaya çıkar (73).

Kompleks plaklar kolesterol kristalleri halinde fazla miktarda lipid içerebilirler. Bu lipid içeriğinin miktarı da semptomların ortaya çıkmasıyla korelasyon gösterir. Bunun tersine kollajen miktarının fazlalığı asemptomatik plaklarda daha sıktır (74).

Karotis Arter Doppler Uygulaması

Teknik:

Karotis arter RDUS incelemesi sırasında; hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda baş incelenecek tarafın ters istikametine doğru bakacak şekilde olmalıdır. İnceleme sırasında 5MHz veya 12MHz'lik prob kullanılırken, hastanın vücut yapısına göre ve ultrason cihazının 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 bölgedeprobun inferiora açılması CCA çıkışının görüntülenmesini sağlar. Eğer transvers projeksiyonda ultrasonda stenoz

saptanırsa, stenozun yüzdesi gri skalada ve RDUS'da hesaplanır. Daha sonrasında longitudinal inceleme yapılır. Damar seyrine göre oblik düzlemde yapılır. Bu esnada ECA ve ICA ayrımı yapılır. Buna yardımcı olacak anatomik farklılıklar bulunmaktadır. Hastaların çoğunda (%95) ICA, ECA'nın posterolateralinde bulunur. ICA'nın başlangıç 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 pulsasyona ait testere dişi görünümü oluşur (75).

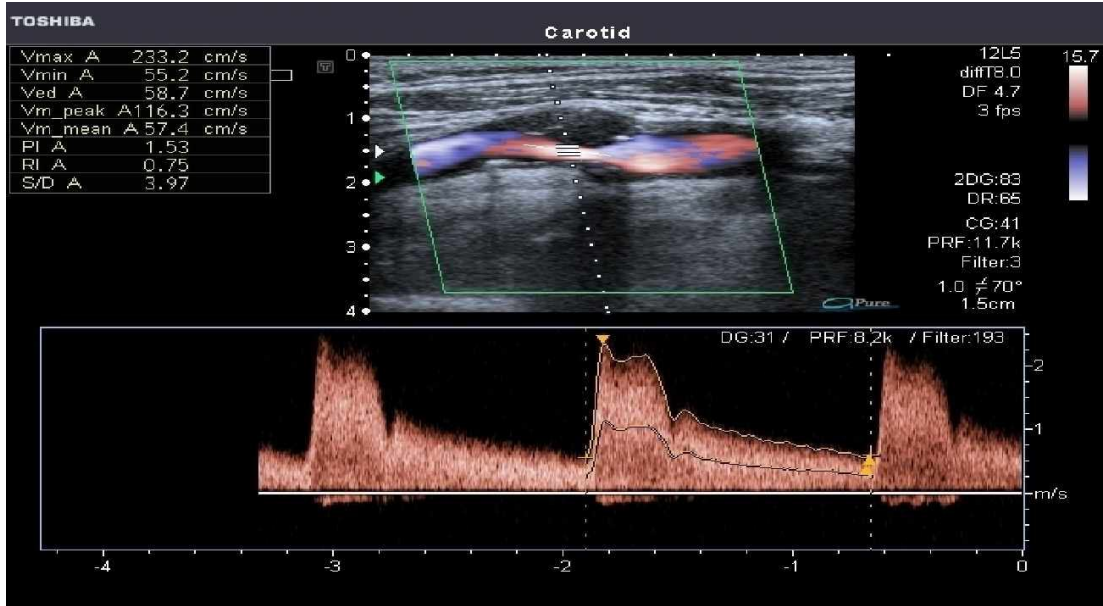
Sonografik karotis incelemesinin her evresi son değerlendirme için önemlidir. Çoğu vakada görüntü ile Doppler inceleme örtüşmektedir. Eğer bu örtüşme yok ise, bunun nedeninin bulunması için her türlü çaba harcanmalıdır. Görüntü ile Doppler inceleme ne kadar örtüşürse, teşhis güvenilirliği o kadar yüksektir. 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 (76,77).

Stenozun Değerlendirilmesi

Karotis çapı ve alan daralmasının ölçümü transvers planda, damarın uzun aksına dik planda yapılır. Longitudinal düzlemde yapılan ölçümler stenozu abartmamıza neden olur. Çap stenozunun yüzdesi ve alan stenozunun yüzdesi her zaman lineer olarak tutmayabilir. Asimetrik stenozlar, alan stenozu yüzdesi ile daha doğru olarak

hesaplanabilir (78). Stenozun derecesi ne kadar artarsa, B-mode sonografi görüntüsünün kalitesi o kadar düşer. Plak kalsifikasyonu gölge oluşturur ve bu da damar lümeninin net olarak ortaya konulmasının engeller. Yumuşak plakların ekosu damar lümenindeki kan ekosuna benzer. Bu nedenle sonografide bu plaklar net olarak görülmeyebilir. Daha ileri olgularda, total olarak oklüde damarlarda az miktarda plak görülebilir. RDUS bu durumları net olarak ortaya koyabilir. Bu nedenlerle gri skala inceleme yüksek dereceli stenozların görüntülenmesinde tek başına yeterli değildir (Resim 8) (78,79).

Şekil 3: RDUS incelemede karotis stenozu değerlendirilmesi.



Karotis stenoz derecelendirilmesi

ICA stenoz klasifikasyonunda birçok spektral kriter vardır. Bazıları stenozun kategorilerine odaklanırken, bazıları stenozun eşik değerlerine odaklanır. ICA

stenozunun kategorilerinde yaygın olarak kabul edilmiş klasifikasyon tasarılarından biri Dr. Eugene Strandes yönetiminde Washington Üniversitesinde geliştirilmiştir. Bu kriterler karotis aterosklerozunun doğal geçişinin çalışılmasında ve klinik pratikte faydalı olmuştur (Tablo 2). Washington Üniversitesi sisteminde, hız, dalga formu analizi ve spektral kriterler kullanılırken ICA anjiyografik stenozu normal, %1-15, %16-49, %50-79, %80-99 stenoz ve oklüzyon olarak sınıflandırılmıştı. Bu kriterler prospektif olarak kontrast anjiyografi ile %82 uyuma göstermesi ile geçerlilik kazanmıştır. Kriterlerin normal arterleri tanıma becerisi (özgüllük) %84 ve karotis arter hastalığının saptamada duyarlılığı %99'dur (80).

Tablo 2: Washington Üniversitesi ICA Stenozu Dupleks USG Kriterleri

Çap Azalması	Hız	Spektral Özellikler
0	PSV<125 cm/sn	Spektral genişleme yok
1-15	PSV<125 cm/sn	Sistolik hız azalımında spektral genişleme
16-49	PSV>125 cm/sn	Sistol boyunca spektral genişleme
50-79	PSV>125 cm/sn	Yaygın spektral genişleme
80-99	PSV125 cm/sn ve EDV> 40 cm/sn	Yaygın spektral genişleme
Oklüzyon	İCA'da akım yok	İpsilateral CCA'da minimum diyastolik akım veya ters dönmüş akım

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) ve the European Carotid Surgery Trial (ECST) karotis endarterektominin, %70-99 ICA stenozlu semptomatik hastalarda medikal tedaviden daha yararlı olduğunu

kanıtlamışlardır. NASCET ve ECST %70'den daha büyük stenozlarda Doppler kriterlerini belirlemek için çeşitli girişimlerde bulunmuşlardır.

Tablo 3: ICA Doppler akım parametreleri temel alınan darlık kriterleri

Çap daralması	PSV (cm/sn)	EDV (cm/sn)	İCA/CCA (sistolik)	İCA/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	> 3.0	> 3.3
% 80 - 99	> 280	> 100	> 3.7	> 5.5

Çoğu kaynak tek en iyi kriterin ICA pik sistolik hız olduğu konusunda birleşirken, ICA/CCA PSV'nin en duyarlı ve spesifik parametre olduğu varsayımında bulunulmuştur (Tablo 3). PSV'nin geniş spektrumu nedeniyle her laboratuvarın kendi Doppler kriterlerini belirlemesi önerilmiştir. Konsensus heyeti ICA stenoz sınıflandırmasında ise Tablo 5'de belirtilmiş olup bu kriterler retrospektif veya prospektif değerlendirmeye tabii tutulmamıştır veyan çalışmanın sonuçlarını temsil etmemektedir (80).

Tablo 4: ICA stenozu tanısında ‘‘Konsensus Heyetinin RDUS Kriterleri’’ Tablosu

Stenoz Derecesi	ICA PSV	Plak Tahmini %Stenoz	ICA/CCA PSV Oranı	ICA EDV
Normal	<125 cm/sn	Yok	<2	<40cm/sn
<%50	<125 cm/sn	%50'den az çap azalması	<2	<40cm/sn
%50-69	125-230 cm/sn	%50'den fazla çap azalması	2-4	40-100 cm/s
>%70 ancak preoklüzyondan az	>230 cm/sn	%50'den fazla çap azalması	>4	>100 cm/sn
Preoklüzyon	Yüksek, düşük veya ölçülebilir değil	İzlenebilir	Değişken	Değişken
Oklüzyon	Ölçülebilir değil	İzlenebilir, ancak saptanabilir lümen yok	Uygulanamaz	Uygulanamaz

3.2. KAROTİS ARTER LEZYONLARINDA TEDAVİ

Karotis arter lezyonlarında tedavi üçe ayrılır:

- 1) İlaç tedavisi
- 2) Karotis endarterektomi
- 3) Anjioplasti ve stent uygulanması

3.2.1 İlaç Tedavisi

Karotis arter aterosklerotik hastalığında cerrahi tedavi gündeme gelmeden önce uzun yıllar antiagregan ilaçlarla profilaktik tedavi uygulanmıştır. Medikal tedavi için değişik alternatifler olmak ile birlikte klinisyenler tarafından en sık kombine tedavi uygulanmıştır. Antiagregan tedavide asetil salisilik asit çoğunlukla kullanılmakla birlikte tiklopidinin de günümüzde kullanımı artmaktadır (81-83).

Ayrıca antiagregan tedaviye ek olarak eşlik edebilecek komorbidite oluşturan hipertansiyon ve kan şekeri değerleri kontrol altına alınmalı antilipid tedavisi ve karotis arter hastalığı için değiştirilebilir diğer risk faktörlerini önlemeye yönelik tedaviler de ilave edilmelidir (82).

3.2.2 Karotis Endarterektomi

Karotis endarterektomide 1980-1990'lı yıllarda yapılan önemli çalışmalar ile fikir birliği elde edilmeye çalışılmıştır. Genel olarak çalışmalar semptomatik veya asemptomatik hastalarda olmak üzere iki ana grupta toplanmıştır (84).

Semptomatik karotis arter darlığı olan hastalarda yapılan prospektif randomize klinik çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan biri olan ECST (85) çalışmasında 2200 hasta 2.7 yıl takip edilmiş olup karotis arter darlıkları, hafif (<%30) orta (%30-69) ve ileri dereceli (%70-99) olmak üzere üç ayrı grupta toplanmıştır. İleri dereceli stenozu olan grupta ölüm ya da aynı taraflı inme riskinin endarterektomi yapılmış grupta %11 den %6'ya düştüğü saptanmıştır. Hafif dereceli stenozu olan grupta anlamlı fark bulunmamıştır. NASCET (86) çalışmasında ise 659 hasta 24 ay süre ile takip edilmiş olup inme riski endarterektomili olgularda %9 iken medikal tedavi uygulanan grupta %26 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada endarterektominin istatistiksel yararlılığı inme risk faktörlerinde bağımsız olarak ortaya koymuştur. VASST (Veterans Administration Symptomatic Stenosis Trial) (87) çalışmasında %50 den daha fazla darlığı olan erkek hastalarda inme oranı medikal tedavi uygulanan grupta %19,4 iken endarterektomi yapılan grupta %7,7 bulunmuştur. Sonuçta anlamlı karotis arter stenozu olan semptomatik hastalara yönelik yapılan çalışmalarda, cerrahi tedavinin medikal tedaviye oranla iskemik inme riskini belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (86, 88).

Asemptomatik karotis arter darlığı olan hastalarda yapılan prospektif randomize klinik çalışmalar içerisinde en önemlisi olan, (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) ACAS'dır (89). Bu çalışmada 1662 hasta ortalama 2.7 yıl takip edilmiş olup

%60'ın üzerinde darlığı olan hastalar randomize takip edilmişler, aynı taraflı inme oranı, medikal tedavi alan grupta %11 iken endarterektomili grupta % 5.1 bulunmuştur. İnme riskindeki azalmanın erkek hastalarda daha belirgin olduğu izlenmiş olup stenoz derecesinden ve karşı taraf karotis arter darlığından bağımsız olduğu saptanmıştır (89).

Endarterektomi endikasyonları:

Kanada beyin cerrahi birliğinin kılavuzuna göre (90), ICA darlığı %70'in (distaldeki normal segmente göre) üzerinde olan, semptomatik stenozu olan, aynı taraf internal karotis arterde endarterektomiye komplike hale getirecek sorunu olmayan ve stabil durumda olan hastalarda endarterektomi uygulanmalıdır. %70'in altında darlığı olan semptomatik ve %60'ın üzerinde darlığı olan hastalarda endarterektomi kararı hastanın yaşı, genel sağlık durumu ve aterom plağının karakterine göre değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Kılavuza göre %60'ın altında darlığı olan asemptomatik hastalarda ise endarterektomi endikasyonu yoktur (90).

Endarterektomi tekniği:

Hastaya sırt üstü yatar pozisyonda, bas ekstansiyonda ve 30-40 derece karşı tarafa bakacak şekilde pozisyon verilir. İnsizyon sternokleidomastoid kasının ön yüzünü

takip edecek şekilde yapılır. Ana karotis arter ve bifurkasyon görülene kadar disseksiyon yapılır. Arteriotomi yapılarak plak damar duvarının tunika media tabakasından ayrılır. Gerekli hemostaz yapıldıktan sonra arteriotomi kapatılır ve platizma kasının altına dren bırakılarak işlem sonlandırılır (90).

Karotis endarterektomide komplikasyonlar:

Karotis endarterektomide semptomatik hastalarda %6, asemptomatik hastalarda %3 morbidite ve mortalite oranları kabul edilebilir değerler olarak bildirilmiştir (91). İşlem sonrası arteriotominin açılması nadir olmasına rağmen postoperatif erken dönemde en önemli komplikasyonlardan biridir. Asfiksi riskini ortadan kaldırmak için hasta acilen entübe edilmelidir. Trakeal deviasyon ve boyundaki hematoma bunu engelleyecek kadar fazla ise acilen cilt dikislerini açmak gerekir ve acilen arteriotomi cerrahi olarak onarılmalıdır. Arteriotomiye bağlı olarak geç dönemde %0.33 oranında psödoanevrizma gelişebilir (92,93). Psödoanevrizma boyutuna bağlı cerrahi olarak onarılmalıdır. İnme ve TIA intraoperatif yada postoperatif komplikasyonlardan biridir (94). İnme varlığında trombolitik ajanların verilmesi gerekir. TIA varlığında ise hastalara aspirin ve tiklopidin uygulanması gerekmektedir. İnmenin oluşumunda emboli, merkezi sinir sistemi kanaması ve internal karotis arter oklüzyonu en önemlileri olup bu komplikasyonların

azaltılmasında en önemli neden cerrahi tekniktir (95). Diğer nadir görülen komplikasyonlar ise nöbet, geç restenoz, kranial sinir yaralanmaları, hematoma ve yara yeri infeksiyonudur (96). Nöbet, iskemik bulguları yoğun olan hastalarda cerrahiden sonraki ilk bir ay içerisinde görülebilir. Risk grubundaki hastalara bu süre içerisinde fenitoin başlanması düşünülebilir. Restenoz varlığında, restenozun derecesi ve hastanın asemptomatik olup olmadığına göre tedavi planlanmaktadır. Asemptomatik hastalarda genel yaklaşım konservatiftir. Belirgin stenozu olan semptomatik hastalarda ise endovasküler (karotis anjioplasti ve stent uygulaması) ve cerrahi tedavi protokolleri uygulanmaktadır (96).

Karotis anjioplasti ve stent tedavisi

İnme, dünya genelinde ölüm nedenleri arasında 3. sıklıkta olup majör inme nedenleri arasında karotis aterosklerotik darlıkları önemli bir yere sahiptir (97). İnmeye yönelik birçok yeni tedavi yöntemi araştırılmakla birlikte en iyi tedavi yöntemi inmeyi önlemektir. Karotis arter darlıklarında cerrahi tedavinin medikal tedaviye üstün olduğu gösterilmiş olmakla birlikte son yıllarda endovasküler tedavi de, cerrahiye alternatif ve hızlı gelişen bir yöntem olarak gündeme gelmiştir. Her iki tedavinin amacı inmeyi önlemeye yönelik olmakla birlikte stentin tedavisi daha az invaziv bir yoldur (98).

Teknik: Karotis arter revaskülarizasyonunun ana amacı hastayı inmeden korumaktır. Çoğu inme tromboembolizm sonrası geliştiği için, çoğu girişimsel radyolog için asıl önemli olan karotis arter stenozunu tamamen düzeltmek yerine emboli riskini

olabildiğince azaltmaktır. İşlem öncesi her hastaya yaklaşık 3-4 gün boyunca (günde bir tablet) klopidogrel 75 mg ile premedikasyon yapılmalıdır.

Genellikle retrograd femoral arter yaklaşımı seçilerek damar yolu sağlanır. Femoral bölgenin lokal anestezisi altında femoral artere genellikle 6-7 F sheet yerleştirilir. Teknik açıdan bakıldığında karotis arter stentlemenin temel amacı lezyonu tamamen stentle kaplayarak lümeni genişletmektir. Bu sebeple işlem öncesi ve sonrasında karotid arter ve intrakraniyal vasküler yapılar iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. Genellikle lezyona yönelik iki projeksiyonda anjiyografik görüntü alınması gerekir. Ayrıca intrakraniyal dolasım AP ve lateral projeksiyonlarda görüntülenmelidir. Bu şekilde işlem öncesi ve sonrası hemodinamik değişiklikler, olası intrakraniyal emboli ve işlemin teknik başarısı değerlendirilir.

Sonrasında tedavi edilecek karotis arter stenozunun birkaç cm proksimalindeki ana karotis artere guiding kateter yerleştirilir ve anjiyografik olarak stenotik segment görüntülenerek yol haritası çıkarılır. Stenozun derecesi ve uzunluğu, stenoz proksimali ve distalindeki arter lümen çapları değerlendirilir.

İşlem esnasında her hastaya genellikle 5000 IU heparin iv bolus ve işlemi takip eden 24 saat süresince aPTT normalin 2,5 katı olacak şekilde 1000 U /saat iv. heparin infüzyon verilir.

Stent tedavisinden önce işlem sırasında gelişebilecek embolinin önlenmesi için emboli önleyici filtrelerin yerleştirilmesi gerekir. Filtrenin kendisi veya filtreye

adapte kılavuz tel ile karotis lezyonunun distaline (yaklaşık 3-4 cm) geçilerek bu işlem gerçekleştirilir (98).

Filtre yerleştirilmesini takiben stent yerleştirme işlemine geçilir. Stent yerleştirilmesinden önce stent seçimi önemlidir. Endovasküler tedavide balon-ekspandable ve self-ekspandable olmak üzere iki tip stent mevcuttur. Self-ekspandable stentler zor deforme olurlar ve dış basınca karşı güçlüdürler (99, 100).

Stenoza endovasküler tedavi ile gidermek amacıyla gerçekleştirilen genişletme işlemi, balon-ekspandable stentlerde operatör tarafından belli basınçla şişirilmesi gerekirken, self-ekspandable stentlerde içerisindeki Nitinol'un etkisi ile meydana gelmekte işlem sırasında ve sonrasında da devam etmektedir. Stent ve balon dilatasyon (anjyoplasti) işlemleri kılavuz teller üzerinden gerçekleştirilir. Preoklüziv lezyonlarda gereklilik halinde stentin lezyon seviyesinden geçisini kolaylaştırmak için stent yerleştirilme işleminin öncesinde balon dilatasyon (predilatasyon) uygulanabilir. Filtreyi taşıyan kılavuz tel yardımı ile stent dijital haritası belirlenmiş stenoz alanına yerleştirilerek bu segmentte açılır. Stent yerleştirilmesini takiben eğer stenotik segmentte yeterli genişleme sağlanamamışsa kılavuz teller üzerinden anjyoplasti balonu yerleştirilerek stent çapı artırılmaya çalışılır (postdilatasyon). Stentin yerleştirilmesi ve postdilatasyon işleminden sonra en son filtre çıkarılarak işlem sonlandırılır. İşlem bitiminde hasta en az bir gün süre ile gelişebilecek komplikasyonlar açısından hastanede gözlem altında tutulmalıdır. İşlem sonrası her hastaya 3 ay boyunca klopidogrel 75 mg/gün ve asetil salisilik asit 300 mg/gün

tedavi kombinasyonu düzenlenir. 3 ayın sonunda kontrolleri normal olan hastalarda klopidogrel kesilir, asetil salisilik asit tedavisine ömür boyu devam edilir (99).

Karotis arter stenozu olan hastalarda teknolojik gelişmelere paralel olarak anjiyoplasti ve stent tedavisi çok yeni bir tedavi edici işlem olup karotis endarterektomiye alternatif olarak ortaya çıkmıştır. İlk zamanlar sadece anjiyoplasti tedavisi kullanılırken zamanla stent tedavisi ve anjiyoplasti kombinasyonu rutin kullanıma girmiş ve popülaritesi giderek artmaya başlamıştır (101). Semptomatik hastalarda karotis arter stentlemenin karotis endarterektomiden daha güvenilir ve etkin olduğunu gösteren çalışmalar olmadığından dolayı stent tedavisine konservatif olarak yaklaşılmalı ve yüksek cerrahi riski olan hastalar için iyi bir tedavi yöntemi olarak düşünülmelidir. Bu riskler diğer bir deyişle karotis arter stentlemenin endikasyonlarını oluşturmaktadır (102).

KAS (karotis arter stent) tedavisi endikasyonları: (102).

- 1) Cerrahi olarak zor ulaşılacak lokalizasyonda >%70 karotis arter stenozu (yüksek bifurkasyon gibi) ve anatomik yapının cerrahi için uygun olmadığı durumlar,
- 2) Medikal tedavi gerektiren veya cerrahinin riskli olduğu eşlik eden hastalıklar (kalp, akciğer, böbrek ve karaciğer hastalıkları ile kontrolsüz diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi),
- 3) 75 yaşın üzerinde olan hastalar,
- 4) Karotis endarterektomi sonrası restenoz varlığı,
- 5) İlave tedavi gerektiren tandem lezyonlar (ilave karotis arter stenozları),

- 6) Radyoterapi , disseksiyon ve tümöral lezyonlara sekonder karotis arter stenozu,
- 7) KABG öncesi kontrateral internal karotis arter oklüzyonu,
- 8) Karotis arterde disseksiyon varlığı,
- 9) Önceden geçirilmiş boyuna yönelik cerrahi operasyon varlığı,
- 10) İzole hemisferik şant gerektiren durumlar,
- 11) Stabil olmayan nörolojik durumlardır.

Karotis arter stent tedavisi işlemi sırasında görülebilecek komplikasyonlar:

İnme ve serebrovasküler iskemi: Morbiditesi ve mortalitesi yüksek en önemli ve en çok korkulan komplikasyondur. ACAS çalışmasında konvansiyonel serebral anjiyografide inme riski %1,5 oranında bulunmuştur (89). Karotis anjioplasti ve stent süresince distal koruma uygulanması ile bu komplikasyon oranı %1.1'lere düşürülmüştür (103).

Plak yüzeyindeki pıhtının kopması veya plak materyalinin bizzat serbestleşerek distale gitmesi emboli nedenleridir. Distal embolizasyon temel olarak 5 işlem aşamasında gerçekleşebilir. Bunlar; Kılavuz telin-filtrenin stenotik segmentten geçişi ve yerleştirilmesi, predilatasyon, stentin yerleştirilmesi, postdilatasyon ve filtrenin çıkarılması aşamalarıdır (104).

Emboli önlemeye yönelik ilk fikir Theron ve arkadaşları tarafından 1990 yılında geliştirilmiştir ancak pratikte yeterli koruma sağlayamamıştır (105). 1998 yılında

Hanry ve arkadaşları ilk jenerasyon koruma sistemlerini kullanarak işlemi gerçekleştirmişler ve bundan sonra filtre tipi korumalar standart haline gelmiştir (106).

Başlangıçta emboli önleyici filtreler gelişmeden önce inme oranları anjioplasti ve stent tedavisinde karotis endarterektomiye göre yüksek gözlenirken, serebral emboliyi koruyucu filtrelerin devreye girmesi ile emboli sıklığı ve buna bağlı ölüm oranları belirgin azalmıştır (107). Distal embolik koruma olmaksızın yapılan işlemlerde minör inme %2-5 ve majör inme %1,5 oranında iken, koruma ile yapılan işlemlerde majör-minör inme oranları yaklaşık %1,1 civarındadır (108). Emboli önleyici filtreler sayesinde kan akımı devam ederken stent tedavisine imkan sağlamakta ve karşı taraf internal karotis arteri oklüde olan olguların tedavisi mümkün hale gelmektedir (108).

Masif intrakranial kanama: Hem karotis endarterektomi hem de stent tedavisinde görülebilecek bir komplikasyondur. Karotis endarterektomi sonrası %0,6, stent sonrası %3,8 oranında bildirilmiştir. İşlemin akut inme ve kanama döneminde yapılmaması önemlidir (109).

Akut-subakut stent trombozu: Stent tedavisi yapılan olguların %0,5-2'inde görülür. İşlem öncesi antitrombotik ajanların profilaktik olarak kullanımı, işlem anındaki heparin desteği ve işlem sonrasındaki ilaçlarla görülme riski belirgin azalır (110).

Stent içi restenoz: İntimal hiperplaziye bağlı olarak stentlerde restenoz gelişebilir. Restenoz gelişme oranı yapılan çalışmalarda %2-8 arasında bildirilmiştir. Endovasküler tedavi sonrası antiagregan ve antikoagulan tedavi stent açık kalımı için çok önemlidir (111).

Hiperperfüzyon (reperfüzyon) sendromu: Düşük perfüzyona alişan serebral dokuda kan akımının birden normale dönmesi sonucu ödem ve/veya hemoraji oluşması ile ortaya çıkar. Genellikle ilk 4 günde görölür. Değişik çalışmalarda sıklığı %0,8-1,5 arasında bildirilmiştir (108).

Ayrıca kullanılan kontrast madde dozu ve hastanın genel durumuna bağlı olarak renal yetmezlik, arteriyel tıkanıklık, arteriovenöz fistöl, psödoanevrizma ve retroperitoneal kanama gibi komplikasyonlar da gelişebilir. Yadav ve arkadaşları, serilerinde retroperitoneal hematoma bağlı bir ölüm rapor etmişlerdir (101).

Ayrıca filtre tipi koruma ile gerçekleştirilmiş çalışmalarda filtre işlemi sırasında, filtrenin yerleştirildiği lokalizasyonda %3-7 arasında vazospazm oluşabileceği bildirilmiştir (108). Böyle durumlarda vazodilatatör olarak nitrogliserin infüzyonu ile vazospazmın tekrar düzeldiği bildirilmiştir. İşlem sırasında ve sonrasında karşılasılan problemlerden biri de anjioplasti işlemi sırasında oluşan hipotansiyon ve bradikardidir (vazovagal reaksiyon). Vazovagal reaksiyon karotis cisimdeki baroreseptörlerin uyarılması ile oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda hipotansiyon (sistolik basınç < 90 mmHg), olguların %17-22'sinde rapor edilmiştir (112). İşlem sonrası hipotansiyon balon-ekspandable stentlerde %26, self-ekspandıblıda %9

oranında rapor edilmiştir (113). Anjioplasti işleminin hemen öncesinde vazovagal reaksiyonu engellemek için Atropin (0.5-1 mg) kullanılabilir (114).

Karotis arter stenozlarında uygulanan stent tedavisi ve karotis endarterektomi operasyonu, serebral iskemi riskini azaltmak için uygulansa da bu prosedürlerin de nörolojik defisitlere yol açabildikleri bilinmektedir. Her iki tedavi seçeneği büyük merkezli çalışmalarda karşılaştırılmıştır (102,107). Stent tedavisinin karotis endarterektomi ile karşılaştırıldığında inmede anlamlı koruyucu etkisi yoktur. Karotis endarterektomi günümüzde hala en sık kullanılan tedavi seklidir. Ancak yüksek cerrahi riskli semptomatik ve asemptomatik hastalara emboli önleyici filtreler kullanılarak yapılan bir çalışmada (SAPPHIRE; The Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy), 307 hasta randomize olarak cerrahi ve endovasküler tedavi gruplarına ayrılmışlardır. İnme ve ölüm oranı cerrahi tedavi grubunda %7,3, stent tedavi grubunda %4,4 iken, toplam majör komplikasyon oranı cerrahi grupta %12,6, stent grubunda %5,8 bulunmuştur (114).

İnternal karotis arterin stent ile tedavisi, minimal invaziv tedavi kavramının gelişimi ve başarılı sonuçların açıklanması ile kullanım sıklığı artan, seçilmiş vakalarda tedavi edici başarısı ve tedavinin güvenilirliği serebral emboliyi koruyucu filtrelerin devreye girmesi ile belirgin artmış ve en az cerrahi kadar iyi olan bir yöntemdir. Malzeme teknolojisindeki gelişmeler, doğru olgu seçimi, uygun antikoagülan ve antitrombotiklerin kullanımı ve operatörün tecrübesinin yüksek olması, stent ile tedavinin başarısında önemlidir (115).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 2010 Temmuz - 2013 Ocak tarihleri arasında karotis anjiyografi amacıyla kardiyoloji ve noroloji polikliniklerine başvuran 138 hastanın geriye dönük olarak dosya kayıtlarının taramasıyla gerçekleştirilecektir. Çalışma protokolü için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

Uygun endikasyonla yapılan karotis doppler incelemede %50 veya daha fazla karotis lezyonu olduğu tespit edilen hastalarda karotis anjiyografi sonrası ve uygun endikasyonla karotis arter stentlemesi ve medikal karar alınan hastalar.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;

1. Akut koroner sendrom
2. Ciddi norolojik semptomlar nedeniyle acil karotis stent yapılanlar
3. Ciddi tiroid, böbrek ve karaciğer yetersizliği
4. Eş zamanlı koroner anjiyografi yapılanlar
5. Koroner ve karotis anjiyografiyi tolere edemeyecek hastalar
6. Koroner arter bypass greft olanlar

Hastalara ait dosya kayıtlarına, hastane kayıtlarından ulaşılarak yaş, cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içiciliği, iskemik kalp hastalığı gibi ateroskleroz risk faktörleri değerlendirildi. Bu risk faktörleri ile Gensini skoru korele edildi.

Hastalara Toshiba Infinix-i INFX-8000H (Japan) model anjiyografi cihazı ile yapılan koroner anjiyografi ve perkutan koroner girişimlerden elde edilen lezyon özellikleri, prosedür detayları anjiyografi cihazının arşivindeki kayıtlı görüntüler kullanılarak incelendi.

Hastalara Judkins tekniği kullanılarak femoral girişim yapılmıştır. Sol koroner sistem görüntülenmesinde en az beş farklı poz kullanıldı. Sol anterior desending arter sol sirkumflex arter ve sağ koroner arterdeki veya bu damarların ana dallarındaki >%70 darlık ciddi koroner arter hastalığı olarak değerlendirildi. Sol ana koronerdeki >%50 darlık ise ciddi sol ana koroner hastalığı olarak değerlendirildi.

Korner anjiyografiler değerlendirilirken modifiye gensini skoru kullanıldı. Skorlama şu şekilde yapıldı:

Sol ana koroner lezyonu için 5 puan, proksimal sol ön inen dal (LAD) için 2.5 puan, orta LAD lezyonu için 1.5 puan ,LAD apikal segment için 1 puan, birinci diyagonal dal (D1) için 1 puan, ikinci diyagonal (D2) için 0.5 puan, sol sirkumfleks arter (LCx) için 2.5 puan; LCx distal segment için 1 puan , obtüs marjinal dalları için 1

puan, sağ koroner arter için 1 puan, posterolateral dal için 0.5 puan. Her bir hastada ilgili puanlar toplanarak Gensini skoru hesaplandı.

Karotis anjiyografi görüntüleri 2 kardiyolog tarafından NASCET çalışmasına göre değerlendirildi. Semptomatik hastalarda \geq %70 darlığa asemptomatik hastalarda \geq %80 darlığa stent uygulandı

4.1. Araştırmanın Etik Yönü

12/03/2013 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: 71522473-050.01.04/14

4.2. İstatiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (sürüm 11.5 Windows) paket programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL). Çalışmadan elde edilen sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi devamlı değişkenler için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. İki den çok grup karşılaştırılmasında varyans analizi(ANOVA) kullanıldı . $P<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Yapmış olduğumuz retrospektif çalışmaya 138 hasta alındı ancak 26 hasta çalışmaya dışı bırakıldı. Koroner ve karotis anjiyografi yapılan 112 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 43 ile 83 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 66 ± 7 yıl idi. Olguların 73'ü erkek, 39'u kadındı. Hastaların %51'i sigara içiciliği mevcuttu. Hastaların %62'sinde hipertansiyon olup, yaklaşık üçte birinde (%33) Tip 2 DM mevcut idi. Hastaların Gensini skoru 21 ± 16 idi. Tablo 6'da hastaların demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastalara Ait Demografik ve Klinik Özellikler

KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER	TÜM HASTALAR
KADIN/ERKEK	73/39
YAŞ	66 ± 8 (43-83)
BODY MASS İNDEX	27 ± 2
HİPERTANSİYON %	62
DİABETES MELLİTUS%	33
SİGARA İÇİCİLİĞİ %	51
KAH ÖYKÜSÜ %	36
TRİGLİSERİD	128 ± 28
LDL	144 ± 47

KAROTİS ARETR HASTALIĞI	65(%58)
ICA LEZYONU	50±22
ICA PSV	168±84(30-365)
ICA EDV	71±44(15-170)
ICA-CCA ORANI	2.8±1.5
KORONER ARTER HASTALIĞI	51(%45)
GENSİNİ SKORU	21±16(0-148)
TEK DAMAR LEZYONU(%)	18(%37.5)
İKİ DAMAR LEZYONU(%)	22(%45.8)
ÜÇ DAMAR LEZYONU(%)	8(%16.7)

Karotis anjiyografi yapılan hastalarda karotis darlık NASCET kriterlerine göre değerlendirildi. Karotis anjiyografi yapılan hastalardan 65 hastaya karotis stent uygulanırken 47 hasta medikal tedavi ile izlendi. 36 hastaya sağ, 29 hastaya sol ICA stent uygulandı. Stent uygulanan hastaların 30'unda KAH, medikal tedavi edilen hastaların ise 21 'inde KAH mevcut idi. Stent uygulan gruptaki hastaların 13'ünde tek damar, 12'sinde iki damar, 5'inde üç damar lezyonu mevcut idi. Medikal tedavi uygulanan hastaların ise 5'inde tek damar, 10'unda iki damar, 6'sında 3 damar lezyonu mevcut idi. İki grupta koroner arter hastalığı ciddiyetinin değerlendirilmesi Gensini skoru kullanılarak yapıldı. Karotis stent uygulanan grupta Gensini skoru 22±8, iken medikal tedavi uygulana grupta Gensini skoru 20±6olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6.Karotis Stent Uygulanan ve Medikal Tedavi Uygulanan Hastalara Ait Demografik ve Dopler USG

KARAKTERİSTİK	KAROTİS STENT UYGULANAN KAH	KONSERVATİF TEDAVİ UYGULANAN KAH	P
KADIN/ERKEK	21/9	14/7	0.049
YAŞ	67±8	65±8	0.489
BMI	27±2	26±2	0.293
HİPERTANSİYON (%)	67	58	0.205
DM (%)	37	28	0.537
SİGARA (%)	44	41	0.462
AİLE ÖYKÜSÜ	36	36	0.567
TRİGLİSERİD	141±10	127±17	0.150
LDL	128±33	132±42	0.702

GENSİNİ SKORU	22±8	20±6	0.764
ICA LEZYONU(%)	83±13	62±9	<0.001
ICA PSV	296±25	216±65	<0.001
ICA EDV	104±33	42±6	<0.001
ICA-CCA ORANI	3.9±1.3	1.9±0.8	<0.001
TEK DAMAR HASTALIĞI	13	5	0.079
İKİ DAMAR HASTALIĞI	12	10	0.784
ÜÇ DAMAR HASTALIĞI	5	6	0.087

Karotis stent ve medikal tedavi uygulana hastalarda ICA'daki darlıkları (PSV, EDV, ICA/CCA oranı) Doppler USG ile değerlendirildi, ayrıca hastalar yaş, hipertansiyon, sigara içiciliği, BMI, DM, cinsiyet, LDL, trigliserid değerleri açısından da değerlendirildi. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo7). Sonuçta karotis arter darlık derecesi, yaş, cinsiyet, DM, HT, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7: Koroner Arter Hastalıklarının Doppler Parametreleri ile Karşılaştırılması

Özellikler	KAH	olan	KAH	olmayan	P değeri
	Hastalar (n:51)		Hastalar (n:61)		
ERKEK/KADIN	33/18		40/21		0.171
YAŞ	69±9		65±11		0.543

ICA LEZYONU	55±16	46±21	0.059
ICA PSV	171±42	159±36	0.258
ICA EDV	73±21	67±33	0.708
ICA-CCA ORANI	2.9±1.6	2.6±1.9	0.651

Ayrıca Dopler parametreleri ile hastalardaki koroner arter hastalıkları sıklığı skoru (Gensini) ilişkisi regresyon analizi ile karşılaştırıldı.(Tablo 8).

Table 8. Logistic Regresyon analizi; Sadece ICA PSV ve ICA/CCA oranı Gensini Skoru ile Korelayonu

Characteristics	Beta	T	P values
ICA PSV	1.282	2.698	0.01
ICA/CCA ratio	-1.056	-2.711	0.01

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaşam süresinin uzamasındaki beklenti hastaların karotis darlıkları yönünden değerlendirilmesini çarpıcı düzeyde arttırmıştır. Karotis arter hastalığı ile KAH birlikteliği ise oldukça sık rastlanmaktadır. Kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı yetmezliği (KOA), diğer karotis arter darlığı gibi karotis endarterektomi için yüksek riske sahip hastalarda karotis anjiyografi ve stentleme tercih edilir. Bu grup hastalarda karotis arter stentlemesi mortalite ve morbiditeyi azaltarak cerrahinin yerini almaktadır. CEA yapılan hastalarda KAH birlikteliğini gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Buna rağmen KAH ile karotis arter stentleme işlemini gösteren az miktarda çalışma mevcuttur. KAH darlık derecesi ile karotis arter stentleme ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır (85)

Bazı çalışmalarda CEA uygulanan hastaların %37-60 'ında koroner arter darlığı saptanmış ve CEA sonrası en sık ölüm nedeni myokard enfarktüsü olarak görülmüştür. Başka yayınlardada karotis stentleme yapılan hastaların %66-77 'sinde KAH birlikteliği saptanmıştır. Bu hastaların çoğuna revaskülarizasyon işlemi uygulanmakta olup kalan kısmına ile medikal tedavi düzenlenmektedir (86)

Çalışmamız karotis arter stentleme yapılan hastalarda KAH sıklığı ve darlık derecesini retrospektif olarak değerlendiren önemli bir çalışmadır. Karotis arter stentleme işlemi gerçekleştirilen 65 hasta koroner anjiyografi ile koroner arterler değerlendirilmiştir. 30 hastada anlamlı darlık saptanmıştır (%46). Konservatif tedavi uygulanan 44 hastanın 21 'inde de (%44) anlamlı koroner darlık saptanmıştır.

Koroner arter darlıklarında lümen darlığının ve koroner arterlerin yerlerine göre skorlama sistemi olan Gensini skoruna göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (22 ± 8 , 20 ± 6 , $p:0,764$). Anlamlı darlık saptanan damar sayısı değerlendirildiğinde karotis arter stentleme uygulanan hastaların 13 'ünde tek damar, 12'sinde iki damar, 5'inde 3 damar darlığı, konservatif tedavi uygulanan grupta ise 5 hastada tek damar, 10 hastada iki damar, 6 hastada üç damar darlığı saptanmıştır ($p:0,891$).

Noninvaziv görüntülemelerdeki gelişmeler, insanların yaşamları boyunca belli dönemlerinde ortaya çıkan damarsal hastalıkların (karotis, femoral, koroner hastalıklar) prevalansını göstermeyi kolaylaştırmıştır. Doppler ultrasonografi karotis arter hastalıklarını göstermede en sık başvuru görüntüleme yöntemidir. Doppler ultrasonografi ile saptanan karotis plakları, koroner ajiografide saptanan koroner arter darlıkları için oldukça yol göstericidir (69). Çalışmamızda hastalarımızın tamamında (112 hasta) Doppler ultrasonografide anlamlı darlık saptanmış olup (darlık $\geq 50\%$), bu hastalara tek seansta karotis ve koroner anjiyografi yapılmıştır. 51 hastada (%45) klinik olarak anlamlı koroner arter darlığı ve Gensini skoru saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda hastalar yaş, hipertansiyon, sigara içiciliği, BMI, DM, cinsiyet, LDL, trigliserid değerlerinin Gensini skoru üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$, tüm parametreler için) Karotis stentleme uygulanan grup ile konservatif tedavi edilen grup arasında koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından fark saptanmamıştır. Daha önceki yapılan çalışmalara (62). benzer şekilde bizim çalışmamızda da Doppler ultrasonografi ile saptanan karotis arter hastalığındaki risk faktörleri ortak saptanmıştır.

Doppler ultrasonografide anlamlı darlık saptanan bütün hastalarda karotis arter stentleme yapılan yada konservatif tedavi uygulanan hastalarda, iki grup arasında fark olmamak üzere KAH açısından artmış bir insidans saptanmıştır. Karotis arter hastalığı aynı zamanda KAH için bir risk faktörüdür. Karotis doppler ultrasonografi karotis plaklarını değerlendirdiği gibi aynı zamanda koroner arter hastalığının anjiyografik olarak değerlendirilmesinde yol gösterici öneme sahiptir.

ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI:

Çalışmamız tek merkezli olarak yapıldığından elde edilen sonuçlar ülkemiz için genellenemez, bu konuda yapılacak prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı hasta sayısının nispeten az olması ve çalışmanın retrospektif olmasıdır. Bu sebeple retrospektif çalışmanın tüm dezavantajlarını içermektedir. Ayrıca merkezimizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması nedeniyle göreceli olarak başvuran hastaların ve sevk edilen hastaların risk sınıfı daha yüksek hastalardan oluşuyor olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The world health report 1999: Making a difference. Geneva: WHO,1999.
2. Falk E, Fuster V. Aterogenez ve belirleyicileri. In: Fuster V, Alexander RW ve O'Rourke RA, editörler. Hurst's the Heart (Türkçe çeviri), 10. baskı. İstan-bul: AND yayıncılık; 2002. s. 1065-93.
3. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary athero-sclerosis? Curr Opin Cardiol 2002; 17: 526- 30.
- 4.Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326:242-250.
5. Charles H, Hennekens, MD,DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. Circulation. 1998; 97: 1095-1102

6. Decline in deaths from heart disease and stroke_ United States, 1900-1999. JAMA.1999; 282: 724-726. MMWR. 1999; 48: 649-656.
7. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, et al. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Am J Cardiol 1989; 63:42-47.
8. DeBakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. Ann Surg 1985; 201:115-131.
9. Imparato AM, Lin JPT. Vertebral arterial reconstruction, internal plication and vein patch angioplasty. Ann Surg. 1967; 166:213.
10. Schwartz CJ, Mitchell JRA: Observations on localization of arterial plaques. Circ Res 1962; 11: 63-73.
11. Hertzner NR, Loop FD, Taylor PC, et al. Combined myocardial revascularization and carotid endarterectomy. Thorac Cardio- vasc Surg 1983; 85: 577-589.
12. Hertzner NR, Loop FD, Beven EG, O'HARA PJ, Krajewski LP. Surgical staging for simultaneous coronary and carotid diseases: a study including prospective randomization. J Vasc Surg 1989; 9: 455-463.
13. Ross R, Wight TN: Human Atherosclerosis. Am J. Pathol.1984;114:79-93.
14. Textbook of Cardiovascular Medicine. Ed: Eric JT. 2nd ed. Lippincott, 2005: pp 5-6.
15. Glagov S and Ozoa A: Significance of the relatively low incidence of atherosclerosis in pulmonary, renal and mesenteric arteries. Ann. N.Y Acad. Sci. 1968; 149:940-55

16. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J Pathol* 1999;155:1-5.
17. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editör). Ohan matb. Ltd. Şti. İstanbul. 2000
18. Jamrozik K. Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Crawford MH,
19. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Kültürsay H (ed). Argos iletişim Hizmetleri, İstanbul 2001:31-66.
20. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editör). Ohan Matb. Ltd Şti. İstanbul, 2000.
21. Jamrozik K. Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
22. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002.
23. Framingham Heart Study, National Heart, Lung, and Blood Institute, update: December 2002.
24. He J, Vupputuri S, Allen K, et al: Acute effects of passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 340:920, 1999.
25. Critchly JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 290:86, 2003

26. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta analysis of outcome trials. Lancet 355:865,2000.
27. Vassan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N J Med 345:1291,2001.
28. Lakka HM,Laaksonen DE, Lakka TA, et al: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 288:2709; 2002.
29. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387
30. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474
31. Thom, TJ, Kannel, WB, Silbershatz, S, et al. Incidence, Prevalence, and Mortality of Cardiovascular Diseases in the United States. In: Hurst's The Heart, 9th ed, Alexander, RW,Schlant, RC, Fuster, V, Roberts, R (Eds), McGraw Hill, New York 1998. p.3.
32. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Circulation 1995; 91:1861.
33. Braunwald's Heart Disease,Textbook of cardiovascular medicine,7th edition,p-1281, p1243
34. Ongen Z: Aterosklerozun patogenezi: Klinik Kardiyoloji. Erol C(editor), Birinci baskı baskı, Nobel Yayınevi, Ankara 2004, S:1-21.
35. Rifai N., Warnick G.R, Dominiczak M.H.(Editors). : Handbook of Lipoprotein Testing. AACC Press, Washington, 2000.

36. Pyorala K., De Backer G., Graham I., Poole-Wilson P., Wood D., on behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*, 15:1300-31, 1994.
37. Castelli W.P., Garrison R.J., Wilson P.W., Abbott R.D., Kalousdian S., Kannel W.B. :Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* , 256:2835-8, 1986
38. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. :Mortality rates after 10 years for participants of the Multiple Risk Factor Intervention Trial: findings related to the a priori hypotheses of the trial. *Circulation* , 82:1616-28, 1990.
39. Assmann G., Cullen P., Schulte H.: The Munster Heart Study (PROCAM): Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.*, 19(suppl A):A2-A11, 1998
40. WHO (World Health Organization Collaborative Study Group):European collaborative trial of the multifactorial prevention of coronary heart disease: final report on the six-year results. *Lancet* , I:869-72, 1986.
41. Haskell W.L., Alderman E.L., Fair J.M., Maron D.J., Mackey S.F., Superko R.,Williams P.T., Johnstone I.M., Champagne M.A., Krauss R.M.: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*, 89:975-90, 1994.
42. Parish S., Collins R.: Petoral cigarette smoking tar yields and nonfatal MI 10.000 Cases And 32.600 Controls in UK. *Br Med J.*, 311:471 – 7, 1995.

43. Roserberg L., Palmer JR, Shapiro S.: Decline in the risk of MI among women who stop smoking. N Eng J Med. 322:213-217, 1990.
44. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 285:2486-2497, 2001.
45. Lee I.M. , Rexrode K.M., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E.: Physical activity and coronary heart disease in women: _s “no pain, no gain” passe? JAMA ,285:1447-54, 2001.
46. Hergenc G., Schulte H., Assmann G., von Eckardstein A.: Associations of Obesity Markers, Insulin, and Sex Hormones with HDL-Cholesterol Levels in Turkish and German Individuals. Are differences in HDL-cholesterol among Turks and Germans determined by obesity, insulin, or sex hormones. Atherosclerosis , 145:147-156, 1999.
47. İcli A., Gok H., Altunkeser BB., Ozdemir K., Gurbilek M.,Gederet TY.,Sokmen G. :Diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken dönem yeni bir risk onbelirleyicisi olarak"Geliş İnsulin Rezistans İndeksi (GİRİ)'nin değerlendirilmesi.Anadolu Kardiyol Derg , 3:194-201, 2002.
48. Onat A., Uyarel H., Hergenc G. ,Yazıcı M., Uzunlar B., Turkmen S.,Can G., Sansoy V. : Yuksek riskli bir orneklemimizde lipoprotein(a) : Dagılımı ve bagıntıları zemininde Turk erkeklerinde insulinemi ile ters ilişkisi gozlemi. Türk Kardiyol Dern Ars ., 32:82-90, 2004.
49. Emerk K.: Endotel fonksiyonları ve hiperhomosisteinemi: ADMA'nın etkisi. In Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi (proceeding book), Ed: Ulutin O.sh.45-49, İstanbul, 7-9 Mayıs 2004.

50. Bagdade J.D., Ritter M.C., Subbaiah P.V.: Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*, 21:161-7, 1991.
51. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R,: High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis*, 168:195-211, 2003.
52. Bersot T.P., Palaoglu E., Mahley W.M.: Managing dyslipidemia in Turkey: Suggested guidelines for population characterized by low levels of high density lipoprotein cholesterol. *Anadolu Kardiyol Derg.*, 4:315-22, 2002.
53. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. :Comparison of C-reactive protein and low-density protein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* ,347:1557-65, 2002.
54. Schaefer E.J., Lamon-Fava S., Ordovas J.M., Chon S.D., Shaefer M.M.,Castelli W.P., Wilson P.W.:Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res.* , 35:871-882, 1994.
55. Mahley R.W., Mahley L.L., Bersot T.P., Pepin G.M., Palaoglu K.E. :The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. *Turk J Endocr Metab* ,1:1-12, 2002.
56. Kowalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H, et al. Postload glycemia as a predictor for coronary atherosclerosis. *Diabetes Care* 2001;24:897-901.
57. Gensini GG. Coronary arteriography. Mount Kisco, New York : Futura Publishing Co,1975.

- 58.Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB, et al. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990;119:1262-1266.
- 59.Hearn JA, DeMaio SJ, Roubin GS, Hammarstrom M. Predictive value of lipoprotein(a) and other serum lipoproteins in the anjiographic diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;66:1176-1180.
- 60.Schwarzman RA, Cox ID, Poloniecki J. Elevated plasma lipoprotein(a) is associated with coronary artery disease in patients with chronic stable angina pectoris.*J Am Coll Cardiol* 1998;31:1260-1266.
- 61.Dahlen GH, Guyton JR, Atter M. Association of levels of lipoprotein(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986;74:758-765.
- 62.Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *The Am J Cardiol* 2000;85:949-952.
- 63.DeBakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgicalsignificance. *Ann Surg* 1985; 201(2):115-131.
- 64.Imparato AM, Lin JPT. Vertebral arterial reconstruction, internal plication and vein patch angioplasty. *Ann Surg.* 1967; 166:213.
- 65.The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group: Study design for randomizedprospective trial of carotid enarterctomy for asymptomatic atherosclerosis. *Stroke.* 1989;20:844-849.
66. NASCET: Benefical effect of carotid endarterctomy in symptomatic patients with high grade stenosis. *N Engl J Med.* 1991; 325:445-453.

67. ECSTCG: MRC European carotid surgery trial: Interim results for symptomatic patients with 111 severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337:1235-1243.
68. Brown PB, Zwiebel WJ, Call GK. Degree of cervical carotid artery stenosis and hemispheric stroke: Duplex US findings. *Radiology* 1989; 32:541-543.
69. Steffen CM, Gray-Weale AC, Byrne KE, et al. Carotid artery atheroma: Ultrasound appearance in symptomatic and asymptomatic vessels. *Aust N J Surg* 1989; 59:529-534.
70. Gomez CR: Carotid plaque morphology and risk for stroke: *Stroke* 1989; 24:25-29.
71. Bock RW, Gray-Weale AC, Moch PA, et al. The natural history of asymptomatic ulcerative lesions of the carotid artery. *J Vasc Surg* 1993; 113:1352.
72. Avril G, Batt M, Guidoin R, et al. Carotid endarterectomy plaques: Correlations of clinical anatomic findings. *Ann Vasc Surg* 1995; 5:50.
73. Persson AV, Robichaux WT, Silverman M. The natural history of the significant events in carotid plaque developments. *Arch Surg* 1983; 118:1948.
74. Seeger JM, Barrat E, Lawson GA, Klingman N. The relationship between carotid plaque composition, plaque morphology, and neurologic symptoms. *J Surg Res* 1995; 58:330.
75. Zwiebel-Pellerito. Çeviri Editörü: Doç.Dr. İsmail Mihmanlı. *Vasküler Ultrasona Giriş*.2006: 345-56, 143-154.
76. Carroll BA. Carotid sonography. *Radiology* 1991; 178: 303-313.

77. Merritt CRB, Bluth EI. The future of carotid sonography. *AJR*. 1992; 158: 37-39
78. Neale ML, Chambers JL, Kelly AT et al. Reappraisal of duplex criteria to assess significant carotid stenosis with special reference to reports from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial AND The European Carotid Surgery Trial. *J Vasc Surg*. 1994; 20: 642-649.
79. European carotid surgery Trialists' Collaborative group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70 to 99) and mild (0 to 29) Carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243.
80. Zwiebel-Pellerito. Çeviri Editörü: Doç.Dr. İsmail Mihmanlı. *Vasküler Ultrasona Giriş. Karotis stenozunun ultrason ile değerlendirilmesi*. 2006: 171-189
81. Bellavance A. Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events: The ticlopidine aspirin stroke study (TASS). *Stroke* 1993; 24:1452-1457.
82. Grotta JC. Current medical and surgical therapy for cerebrovascular disease. *N Engl J Med* 1987; 317:1505-1516.
83. Moneta GL, Taylor DC. Operative versus nonoperative management of symptomatic high grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1987; 18:1005-1010.
84. Mayberg MR. Current status of carotid surgical indications, *Techniques in neurosurgery*. 1997; 3:7-15.
85. Results of randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:513-518.

86. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomi Trial. *New Engl J Med* 1991; 325:445-453.
87. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991; 266:3289-3294.
88. Rabe K, Sievert H. Carotid artery stenting: State of the art. *J interven Cardiol* 2004;17:417-426.
89. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273 :1421-1428
90. Findlay JM, Tucker WS, Ferguson GG. Guidelines for the use of carotid endarterectomy: current recommendations from the Canadian Neurosurgical Society. *Cmaj* 1997; 157:653- 659.
91. Carotid angioplasty and stent: an alternative to carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 1997; 40:344-345.
92. Branch CL, Davis CH. False aneurysm complicating carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 1986; 19:421-425.
93. McCollum CH, Wheeler WG, Noon GP, et al. Aneurysms of the extracranial carotid artery. *Am J Surg* 1979; 137: 196-200.
94. Loftus CM. Technical Fundamentals, monitoring and shunt use during carotid endarterectomy. *Techniques in Neurosurgery* 1997; 3:16-24.
95. Paty SK, Feustel PJ, Bernardini GL, et al. Early carotid endarterectomy after acute stroke. *J Vasc Surg* 2003; 39(1):148-154.

96. Zierler RE, Bandyk DF, Thiele BL, Strandness DE Jr. Carotid arter stenosis following endarterectomy. *Arch Surg* 1982; 117:1408-1415.
97. Barnet HJ, Gunton RW, Eliasziw M, et al. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA* 2000; 283:1429-1436.
98. William SJ, Patel Nh. Endarterectomy, carotid stenting and stroke prevention. *Semin Interv Radiol* 2002; 313-320
99. Wholey MH, Jarmolowski CR, Eles G, et al. Endovascular stent for carotid artery occlusive disease. *J Endovasc Surg* 1997; 4:326-338.
100. Yadav JS, Roubin GS, Iyer S, et al. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 1997; 95:376-381.
101. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50:160-167.
102. Brown RR, Rogers J, Bland JM, et al. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1729-1737
103. Wholey MH, Eles G. Cervical carotid artery stent placement. *Semin Interv Cardiol* 1998;3: 105-115.
104. Schmidt A, Diederich KW, Scheinert S, et al. Effect of two diferent neuroprotection systems on microembolization during carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1966-1969.
105. Theron JG, Payelle GG, Coskun O, et al. Carotid artery stenosis: Treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 1996; 201:627-636.

106. Henry M, Amor M, Henry I, et al. Carotid stenting with cerebral protection: first clinical experience using the Percusurge Guardwire system. *J Endovasc Surg* 1999; 6:321-331.
107. Allum CA, Lacina T, Watkinson AF. Metallic stent- Individual design and characteristics. *Semin Intervent Radiol* 2001; 18:191-204.
108. Cremonesi A, Manetti R, Setacci F, et al. Protected carotid stenting: Clinical advantages and complications of embolic protection devices in 442 consecutive patients. *Stroke* 2003; 34:1936-1943.
109. Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, et al. Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. *Circulation* 1998; 97:1239-1245.
110. Phatourus CC, Higahhida RT, Melek AM, et al. Carotid artery stenting placement for atherosclerotic disease: rationale, technique and current status. *Radiology* 2000; 217:26-41.
111. Willfort Ehringer A, Ahmadi R, Gschwandtner ME, et al. Single center experience with carotid stent restenosis. *J Endovasc Ther* 2002; 9:209-307.
112. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, et al. Frequency and determinants of postprocedural hemodynamic instability after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 1999; 30:2086-2093
113. Dangas G, Laird JR Jr, Satler LF, et al. Postprocedural hypotension after carotid artery stent placement: Predictors and short and long term clinical outcomes. *Radiology* 2000; 215:677-683.

114. Barr JD, Connors JJ, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for the performance of cervical carotid angioplasty and stent placement. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 2020-2034.

115. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Eng J. Med* 2004; 351:1493-1501.