

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KAROTİS STENOZU İLE hs- CRP VE
BAKIR DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ

DR. VEDAT AÇIK

NÖROŞİRURJİ ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nihat Egemen

ANKARA, 2009

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim / Bilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Karotis Stenozu ile h-CRP ve bakır ilişkisi" başlıklı, Dr.Vedat Açık'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/10/2008

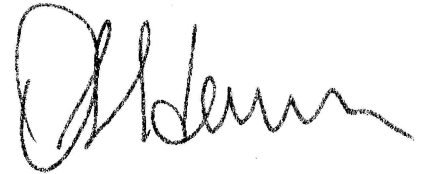
Prof.Dr.Nihat EGEMEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim / Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı / Tez Danışmanı



Prof.Dr.Ali TAŞÇIOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim / Bilim Dalı
Üye



Prof.Dr.Atilla ERDEM
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim / Bilim Dalı
Üye



TEŐEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimin süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan değerleri hocalarım ve uzman abilerime;

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz ve diğer sağlık personeline;

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen tez danışmanım Prf.Dr. Nihat Egemen ve Radyoloji Uzm.Dr. Evren Üstüner'e;

Her zaman yanımda olan ailem, eşim ve kızım Sude naz 'a..

DR VEDAT AÇIK

Ankara 2009

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar dizini	iv
Resim ve şekiller dizini.....	v
Tablolar ve grafikler dizini.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karotis Arter Sistemi	3
2.1.1. Embrioloji	3
2.1.2. Anatomi	4
2.1.3. Histopatoloji.....	7
2.2. Ateroskleroz	8
2.3.Karotid stenosis	13
2.4.CRP	16
2.5. Bakır	18
2.6 Doppler USG.....	22
2.6.1 Doppler USG Yöntemleri	24
2.6.1.1.Sürekli Dalgıa Doppler.....	24
2.6.1.2. Dupleks Doppler	25
2.6.1.3.Renkli Doppler.....	25
2.6.1.4. Karotis Arterlerinde Ateromatöz Plakların Sonografik Özl.....	29
2.6.1.4.1. Homojen Plaklar.....	29
2.6.1.4.2. Heterojen Plaklar	29
2.6.1.4.3. Hipoekoik Plaklar.....	30
2.6.1.4.4. Hafif Ekojenitedeki Plaklar	30
2.6.1.4.5. Ekojen Plaklar	31
2.6.1.4.6. Plak Yüzey Özellikleri.....	31
2.6.1.5. Karotis Arter Stenoza Kriterleri	32
3. MATERYAL METOD.....	35
4.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	38
5. BULGULAR	39
6. TARTIŞMA	43
7. SONUÇ	47
8. ÖZET	48
9.SUMMARY.....	49
10. KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR DİZİNİ

ACAS	: Asymptomatic Carotid arter stenosis
CRP	: C-reaktif protein
DHO	: Diastolik hız ortalaması
EKA	: External Karotis arter
GİA	: Geçici iskemik atak
hs –CRP	: High sensitive C- reaktif protein
IMK	: İntima media kalınlaşması
IMT	: İntima media thicnes
İKA	: İnternal Karotis arter
MDA	: Malondialdehid
NASCET	: North America Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
PSH	: Pik sistolik hız
SVH	:Serebrovaskuler hastalık
SHO	: Sistolik hız ortalaması
US	:Ultrasonografi

RESİM VE ŞEKİLLER DİZİNİ

- RESİM 1** : EKA ve Dalları
RESİM 2 : Karotid stenozun DSA ve 3D CT Anjio ile görüntülenmesi
RESİM 3 : Karotis arterde longitudinal ve aksial planda İMK ölçümü
RESİM 4 : Yapılan USG ile tespit edilen plak yapısı
ŞEKİL 1 : ROC eğrisi

TABLÖLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ

- TABLO 1** : Genel ortalama değerler
TABLO 2 : Gröplara göre ortalama değerler
TABLO 3 : USG kestirim noktasına göre CRP ve Cu değerleri
GRAFİK 1 : USG ve CRP arasındaki ilişki
GRAFİK 2 : USG Bakır arasındaki ilişki

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Karotid arterin ekstrakranial servikal segmenti aterosklerozun en sık geliştiği bölgelerden biridir. Tek veya birden çok odakta ateroskleroz gelişebilir. Genellikle External karotid arter (EKA) ile İnternal karotid arterin(İKA) birleşim yerinden başlayıp İKA e doğru ilk 2 cm lik bölümde gözlenir.Klinik olarak saptanan semptom ve bulguların temelinde emboli veya trombüsün kranial yönde ilerlemesi sonucu intrakranial arteriyel segmentlerde tıkanma veya dolaşım yetmezliğine neden olması yatar. Karotid arterin aterosklerozu sistemik aterosklerozun bir parçasıdır.

Serebrovasküler Hastalıklar (SVH) tüm dünya toplumlarında kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir. SVH birbirinden bağımsız birçok risk faktöründen etkilenerek gelişmektedir.İskemik inme için bilinen risk faktörler arasında cinsiyet,yaş, heredo-familyal predispozisyon,hipertansiyon,diabetes mellitus,obesite, hematokrit, fibrinojen, kan lipidlerinin yüksekliği ve asemptomatik karotis stenozu sayılabilir. Felçlerin yaklaşık yarısı ekstrakranial serebrovasküler kaynaklıdır ve karotid arter bifürkasyonunun aterosklerotik hastalığına bağlı gelişir.

Beyin damarlarında aterosklerotik sürecin sonucunda gelişen trombüs ve embolilerin damarları tıkaması sonucu serebral infarktlar gelişmektedir. İnmeye yol açan aterosklerotik lezyonlar arkus aortadan başlamak üzere ekstrakranial (mikroaterom) görülmektedir. Ekstrakranial karotis arterlerde en sık rastlanan patoloji aterosklerotik hastalıktır. Aterosklerozda ilk rastlanan bulgu intimada yağlı çizgilenmeler olup media ve intima tabakasında içine alacak şekilde genişleme gösterir (1,2,3). Ateromların oluşmasında, genişlemesinde ve destabilizasyonunda inflamasyonun önemli rol oynadığı saptanmıştır (4).Aterosklerozlu

hastalarda veya ateroskleroz riski altındaki kişilerde düşük yoğunluklu inflamasyonun kronik olarak varolduğu kabul edilmektedir.İnflamatuvar sürecin lokal veya sistemik olarak alevlenmesi akut klinik olaylara yol açabilmekte ve aterotrombozda major rol oynamaktadır. (5) Makrofaj ve T lenfositler arterlerde birikmekte olup bu inflamatuvar hücreler ve disfonksiyone endotel tarafından salgılanan adhezyon molekülleri ve sitokinler, ilgili damar yataklarındaki aterosklerotik plakları duyarlı ve rüptüre yatkın hale getirerek akut serebral inmeye zemin hazırlamaktadır (6,7).İnflamasyonu yansıtan bir akut faz reaktanı olan C-Reaktif protein (CRP) yüksekliği ile inmeyi içeren vaskuler olaylar arasında da ilişki saptanmıştır . (8,9)

Aterosklerozun primer nedeni LDL oksidasyonudur. Bakırın LDL oksidasyonunu indüklediği değişik çalışmalarda gösterilmiştir(10) .Arter duvar kalınlıklarını değerlendirmede B mode ultrasonografi sıklıkla kullanılır . CRP gibi düşük düzeyli sistemik inflamasyon markerlerinin ölçümü ile yüksek plak rüptürü risk altında olanlar saptanabilir (4).Bir çok geniş ölçekli prospektif çalışma;görünüşte sağlıklı erkek ve kadınlarda CRP 'nin gelecek MI ve inmeni güçlü ve bağımsız bir belirtec olduğunu göstermiştir (5). Bu çalışmada polikliniğe başvuran semptomatik olmayan hastalarda IMK, Cu ve CRP arasındaki ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır..

2 -GENEL BİLGİLER

2.1 KAROTİS ARTER SİSTEMİ:

2.1.1 Embriyoloji

Embriyoda damar oluşumu embriyo dışında ve içinde olmak üzere iki ayrı yerde gerçekleşir. İlk kan damarları 3. hafta ortasında embriyo dışında vitellüs kesesi, korion ve allantoiste ortaya çıkar. Yirminci ve otuzuncu günler arasında mezenkimden kaynaklanan ve embriyoda kraniale doğru uzanan ağ biçimindeki damarlar bu bölgede iki taslak halindedir. Önde ve yanda kalp ile ventral aorta, arkada ve ortada dorsal Aorta izlenir(11).Kan dolaşımı kalbin atışı ile başlar. Bu sırada embriyo 3-4 haftalıktır.Üçüncü haftanın sonuna doğru, boyun bölgesinde, ventral ve dorsal Aortalar arasında sırayla 6 çift yutak kavsi damarı (Branchial Arterler) ortaya çıkar. Birinci kavis arterleri nöral tüpün kapanmasına kadar devam eder. Bu arterlerin beyne olan uzantısı Arteria Karotis İnterna pirimitiva adını alır ve 1. kavis arterlerinin kaybolmasından sonra dorsal Aortanın kranyal uzantısı haline gelir (12). Üçüncü yutak kavsi arterlerinden her iki tarafta A. Karotis İnternaların birinci kısımları oluşur. A. Karotis Eksternaların nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli parçalarının ilk üç kavis arterlerinden geliştiği düşünülmektedir. Dördüncü yutak kavsi arterleri solda daha iyi gelişerek arkus Aortayı yapar. Aynı zamanda sol Aorta ventralis de Aorta descendensi oluşturarak arkus Aortanın yapısına iştirak eder. Bundan dolayı solda A. Karotis Kommunis ve A. Subklavia Aortadan çıkar. Sağda ise 4. kavis arterinden oluşan A. Subklavianın proksimal parçası Aorta ventralis ile birlikte Trunkus Brakiyosefalikusunu yapar. Sağda a. Karotis Kommunis ve A. Subklavia bu trunkustan çıkar.

2.1.2 Anatomi:

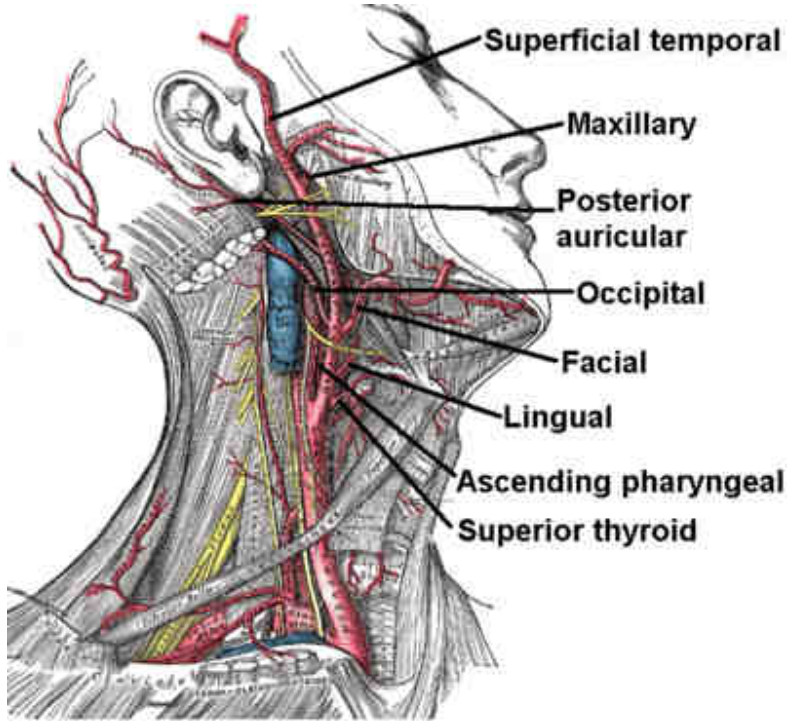
Beynin; İki adet İnternal Karotid arter ve iki adet Vertebral arter olmak üzere dört damar tarafından beslenmektedir. Serebrovasküler ağacı oluşturan bu damarların herhangi bir yerinde stenoz, ülseratif plak veya anomali, felç yada yetmezlik bulgularına yol açabilmektedir (13). Santral sinir sistemi ile birlikte kafa, boyun ve üst ekstremitenin kan ihtiyacı Arkus Aortadan çıkan üç büyük damar tarafından karşılanmaktadır. Bunlar sağdan sola doğru sırayla Trunkus Brakiyosefalikus, sol Karotis Arter ve sol Subklavian arterdir. Trunkus Brakiyosefalikus arkustan çıktıktan sonra 4-5 cm sonra Sternoklavikular eklem hizasında Arteria Karotis Kommunis dekstra ve Arteria Subklavia dekstra olarak ikiye ayrılır.

Karotis arterler boyunda vena jugularis interna ve nervus vagus ile birlikte derin servikal fasyadan kaynaklanan birer 'karotid zarf' içerisinde yer alırlar (14,15). Her iki servikal Karotis arter hiç dal vermeksizin kranyale doğru ilerleyerek tiroid kartilajın üst konturu hizasında ikiye ayrılırlar. Bu dallardan birincisi yüz, kafanın dış kısmı ve boynun büyük bölümünü besleyen eksternal karotis arter (EKA), ikincisi ise beynin ön bölümünün ve orbitanın kan dolaşımını sağlayan internal karotis arterdir. (İKA) Karotid arterin bifurkasyondan önceki 1cm lik bölümüne karotid sinüs yada bulbus adı verilir; bu bölgede sistemik arteriyal basıncı düzenleyen reseptör benzeri hücreler bulunmaktadır.

Bifurkasyon hizasında ayrıca kemoreseptör olarak işlev gören 'karotid cisimcik'ler yer almaktadır (13,14,15).EKA genellikle İKA'ya göre daha medialde ve anteriorde yerleşimlidir. Angulus mandibula hizasında arkaya yönelerek parotis bezi içerisinde arteria temporalis süperfisialis ve arteria maksillaris olarak ikiye ayrılır. Çocuklarda İKA'ya oranla daha dar olan EKA, erişkinde hemen hemen eşit genişliktedir.

EKA'nın Dalları Sırayla:

1. A. tiroidea superior
2. A. faringea ascendens
3. A. lingualis
4. A. fasialis
5. A. oksipitalis
6. A. aurikularis posterior
7. A. temporalis süperfisialis
8. A. Maksillaris



Resim 1: EKA Dalları

İKA genellikle EKA'nın postero-medialinde seyreder. 4 segmenti vardır(16)

1-Servikal segment (C1): Karotid bifurkasyondan başlar. Karotid sheath içinde Vagus ve İnternal Juguler venle birlikte ilerler.petroz kemikteki Karotid kanalda sonlanır.

2- Petrous segment (C2) : Karotid kanalda başlar foramen Lacerum un posterior kenarına girer durayı delerek kavernos segmenti oluşturur. 2 dalı vardır.

A-Karotikotympanik dal

B-Pterigoid dal

3- Kavernos segment (C3) : Sinüsü döşeyen vasküler membranla kaplıdır. Anterior olarak ilerler,sonra anterior klinoid çıkıntıya uzanır.

A- Meningohypofizyal trunk

B- Anterior meningeal arter

C-Kavernos sinus arteri

D-Mc-Connel in kapsuler arteri

4- Supraklinoid segment (C4) : 2. ve 3. kranial sinirler arasında ilerler ve anterior ,medial serebral arterleri verdiği noktada sonlanır.

A-Superior hipofizyal arter

B-Oftalmik arter

C-Posterior komunikan arter

D-Anterior koroidal arter

2.1.3 Histopatoloji

Arterler büyüklüklerine ve fonksiyonlarına göre dört gruba ayrılmaktadır:

1. Büyük elastik arterler(aorta ve ana dalları): Elastik liflerinin çokluğu sayesinde diastol sırasında kontrakte olarak hidrostatik basıncın korunmasını sağlarlar.

2.Orta büyüklükteki musküler arterler: Kanın spesifik organlara dağılımını düzenlerler.

3.Küçük musküler arterler: Organ ve dokuların içerisinde yerleşerek kanın düzgün iletilmesini sağlarlar.

4.Arterioller: Vasküler tonusten ve kanın otonom regülasyonundan sorumludurlar

Arterler başlıca üç tabakadan oluşurlar;

1.Tunika intima:

En iç tabakadır. Endotel hücreleri, bazal membran ve subendotelyal konnektif dokudan meydana gelir. Genellikle çok ince olmasına rağmen yaş ilerledikçe ateroskleroza bağlı olarak kalınlaşır. Anjiogenez, hemostaz, enflamasyon ve vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynamaktadır.

2.Tunika media:

Konnektif doku ile çevrili düz kas liflerinden meydana gelir. Üç tabaka arasında en kalın olanıdır. İntimal tabakanın kalınlaşmasında ve ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynamaktadır.

3.Tunika adventisya:

Gevşek bağ dokusu, elastik lifler, sinir lifleri, lenf kanalları ve besleyici damarlardan meydana gelirler (11,12).

2.2 ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı müküler ve elastik arterlerin intima tabakalarının kalınlaşması ve sertleşmesini ifade eder. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte eski klasik görüşler daha çok hasar ve tamir teorisi ile ilgili olduğunu öne sürmüştür. Önceleri lipid depo hastalığı gibi bakılan aterosklerozun monosit ve makrofajların hakim olduğu kronik iltihabi bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (17). Aterosklerozda risk faktörlerinin de etkisiyle, ilk önce endotel fonksiyonunda bir bozukluk meydana gelir. Endotel disfonksiyonunda endotelin normaldeki vazodilatasyona eğilimi ve hakimiyetine karşın, aterosklerozda vazospazm benzeri bir durum hakimdir. Endotel fonksiyon bozukluğu sonucu endotel hücrelerinden subendotelyal tabakaya LDL geçişi artar ve subendotelyal bölgede LDL birikimi olur. Burada toplanan LDL yine bu bölgede çeşitli mekanizmalar sonucu meydana gelmiş olan serbest oksijen radikalleri tarafından okside edilir ve okside LDL meydana gelir. Oksitlenmiş LDL aterosklerozun ortaya çıkmasına dek süren bir inflamasyon sürecini başlatır (18). Oksitlenmiş LDL vasküler hücreler üzerinde sitotoksik etkiler gösterir ve müküler endotelyal fonksiyonu giderek bozar, nitrikoksit salınmasını bozar, trombositlerin damar duvarına adhezyonuna ve vazospazma yol açar. Hastalarda oksitlenmiş LDL'ye karşı antikorların sentezlendiği de gösterilmiştir. Oksidatif epitoplara karşı oluşan antikorların titresi ile aterosklerozun gelişmesi arasında bir paralellik bulunduğu ileri sürülmüşse de kanıtlanmış değildir (19).

Oksitlenmiş LDL molekülleri toplayıcı makrofajlar tarafından ortamdan alınırlar, makrofaj içinde hidrolize olurlar ve hidroliz sonucu ortaya çıkan serbest kolesterol makrofaj

sitoplazmasında tekrar esterifiye edilir. Esterifiye kolesterol, makrofaj içinde depolanmaya başlar ve köpük hücreleri oluşur. Bütün bu oluşumlar sonucu intima kalınlaşır ve köpük hücrelerinin bulunduğu bölgelere uyan yerlerde yağsı çizgilenmeler meydana gelir. Böylece aterosklerozun gözle görülebilen ilk bulgusu ortaya çıkmış olur. Risk faktörlerinin devam etmesiyle köpük hücreleri daha fazla çoğalır, bazıları parçalanır ve içindeki kolesterol hücre dışına dökülür; bu bölgede hücre dışı kolesterol birikimi olur. Zamanla lipid çekirdekleri oluşur. Bu gelişmelerle birlikte düz kas hücreleri çoğalmaya ve bu bölgelere göç etmeye başlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) trombosit endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından sentezlenir; düz kas hücrelerinin göçü, proliferasyonu ve sentez aktivitesine neden olur. Normalde sentez aktivitesi olmayan düz kas hücreleri, sentez aktivitesi kazanır, salgıladıkları kollajen ve elastin, lipid çekirdek ve endotel arasında fibröz bir kapsül oluşturur. Böylece ateroskleroz plağı meydana gelmiş olur.

PDGF ayrıca monositlerin yapışması, göçü ve arter duvarında farklılaşmaya sebep olarak aterosklerozun patogenezinde rol oynamaktadır. PDGF'nin çeşitli hücreler tarafından LDL reseptörünün ortaya çıkışını ayarladığı da gösterilmiştir.

Aterosklerozu geliştiren olaylarda CD40 ve CD40L'nin de rol aldığı ortaya konmuştur. CD40 ve CD40L'nin makrofajlarda, T hücrelerinde, endotelde aterosklerotik lezyonlarda ve düz kas hücrelerinde belirgin olarak ekspres edildiği humoral ve hücrel immün cevapların oluşmasındaki önemli fonksiyonu bilinmektedir. Aterogeneze katılan öğeler şu şekilde sınıflanabilir;

a. Endotel: Endotel hücreleri, bütün arterlerin iç yüzeyini kaplayan sıkı bir tabaka oluşturur. Kan ürünlerinin arter duvarına girişini kontrol eder ve trombozu önler. Ayrıca endotel

hücreleri, arter duvarındaki diğer hücreleri etkileyen çeşitli büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgılar.

b. Düz kas hücreleri: Bunlar arter duvarının kontraktıl hücreleridir ve duvarın asıl kitlesini oluştururlar ve hücreleri çevreleyen matriksi üretirler. Kolesterolü biriktirerek köpük hücreler haline gelirler (ateroskleroza özgü lipid yüklü hücreler). Aynı zamanda büyüme faktörlerini ve sitokinleri üretebilirler.

c. Kan hücreleri: Monositler arter duvarına kan dolaşımından geçerler ve makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar kolesterolü biriktiren hücre tipi (aterosklerotik köpük hücrelerinin ana kaynağı) halini alırlar; büyüme faktörleri ve sitokinleri de üretirler.

d. Matriks: Arter duvarı hücrelerine destek olan temel maddedir. Kollajen, elastin ve proteoglikandan oluşur.

Aterosklerotik lezyonlar yağlı çizgi, fibröz plak ve komplike lezyonlar olarak sınıflandırılır (20).

Yağlı çizgi; aterosklerozun en erken lezyonu olabilir. Damar duvarının intima tabakasında lokal olarak lipid yüklü makrofajlardan oluşur. Lipid başlıca kolesterol oleattan oluşur. Lümende herhangi bir obstrüksiyona yol açmaz.

Fibröz plak; intimada kalınlaşmaya neden olan ve ortada hücre dışı lipid nekrotik hücre debris, çevresinde fibromusküler tabaka (düz kas hücreleri, makrofajlar ve kollajen) içeren yüzeyden kabarık lezyonlardır ve ilerleyen ateroskleroza gösterirler. Bu evrede daha fazla sayıda lipid dolu makrofaj birikir. Düz kas hücreleri mediadan intimaya göç eder ve prolifer olmaya başlar. Düz kas hücreleri matriks maddesi salgılar ve hücre içine lipid biriktirebilirler. Bu hücrelerin gelişmekte olan lezyonu sınırlamaya çalıştıkları sanılmaktadır. Bu plaklar 3.dekadda

ve öncelikle abdominal aortada belirir, daha sonra proksimal koroner arterler, internal karotis arterler ve Willis poligonunu oluşturan arterlerde, genellikle bu damarların dallanma noktalarında görülürler.

Komplike aterom plak; değişen oranlarda nekroz, tromboz ve ülserasyon içeren kalsifiye fibröz plaktır. Kalsifikasyon miktarı olgunun yaşı ile orantılı olarak artar. Plağın yüzeyinde oluşan erozyonlar hemodinamik stres, vazospazm, basınç değişiklikleri gibi lokal hasar yapan faktörlere bağlı olarak meydana gelirler. Yüzeysel erozyonlar kısa zamanda düzelmekle beraber bazıları derin ülserler haline gelebilir. Endotel hücrelerinin kaybı ve hücre yıkıntılarının kan dolaşımına açık hale gelmesiyle derin ülserler oluşabilir ve intima rüptürüne yol açabilir. Bu da bölgeye trombositlerin yapışmasına, fibrin birikimine ve trombüs oluşumuna yol açar. Ülsere plaklar tromboz dışında plak içi kanama, ateroembolizasyon gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Trombüs, arteri ciddi şekilde tıkayabilir ya da oluşan pıhtının bir parçası koparak lezyondan uzaktaki bir damarı tıkayabilir. Plak içi kanama ise vazo vazorumların küçük dallarının rüptürüne bağlı olarak oluşan kanamalardır. Kanama miktarı az olduğu için bu tip kanama klinik açıdan çok önemli değildir. Ancak plak yüzeyinde oluşan hasar sonucu oluşan kanamalar plak içi basıncın artmasına ve plak rüptürüne neden olabildikleri için oldukça tehlikelidirler.

Ateroskleroza neden olan temel mekanizmaların oluşmasını kolaylaştıracak bir takım hazırlayıcı etkenler bulunmakta ve endotel hasarına neden olmaktadır. Örneğin sigara içimi; dolaşan karbonmonoksit seviyesinin artmasına, lökositlerin endotele adhezyonunun artmasına ve damar duvarının hasarına neden olur. Hipertansiyon endotel hücreleri üzerindeki hemodinamik stresi artırır, lökosit adhezyonunun artmasına, solübl E-selektin ve ICAM-1 düzeylerinin artmasına neden olur. DM de ise artmış glikolizasyon ürünleri, endotel hücrelerindeki

reseptörlere bağlanır ve lipid peroksidlerin yapımını arttırırlar. Enfeksiyonlardan özellikle herpes virüsler ve klamidy pneumoniainin endotel hücre disfonksiyonuna neden olarak aterosklerotik süreci tetiklediği tespit edilmiştir. Homosistein düzeyinin artmış olması da kollajen yapımını arttırırken, NO sentezini azaltır ve ateroskleroza zemin hazırlar. Gelişen ateroskleroz her hastada bu risk faktörleri ile açıklanamamaktadır. Minör risk faktörü olarak adlandırılan bazı etkenlerin de ateroskleroz patogeneziğine katkısı olduğu sanılmaktadır. Minör risk faktörleri arasında obezite, fizik aktivite azlığı, hipertrigliseridemi, stresli kişilik yapısı sayılabilir. Bilinen risk faktörlerini kontrol etmeyi amaçlamak en önemli hedeflerden biri olmalıdır.

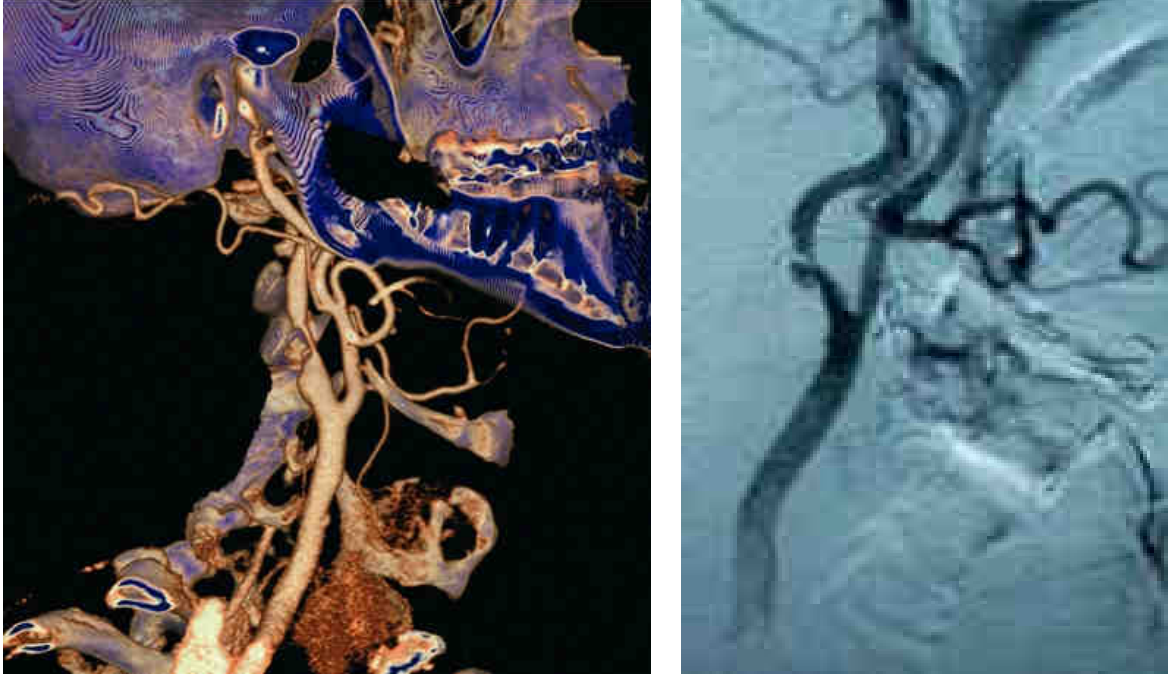
Akut iskemik bulguların darlık yapan plakların üzerine eklenen trombüse bağlı olarak geliştiği anlaşılmıştır. Kronik iskemik semptomları olan olgularda görülen plakların komplike olmayan, sabit darlıklar yapan plaklar olduğu belirtilmiştir. Geçici iskemik ataklar ise küçük trombüs parçacıklarının distal embolizasyonu ile ortaya çıkmaktadır.

Ateroskerozu olan veya ateroskleroz riski altındaki kişilerde düşük yoğunluklu inflamasyonun kronik varlığı kabul edilmektedir. Kronik inflamatuvar sürecin akut veya kronik olarak alevlenmesi akut klinik olaylara yol açmaktadır. Makrofajlar ve T lenfositler arterlerde birikmekte, adhezyon molekülleri ve sitokinler aterosklerotik plakları duyarlı hale getirip rüptüre yatkın hale getirmektedir. İnflamasyon belirteçleri olarak CRP ve fibrinojen düzeylerindeki anlamlı artışlar zaman içinde meydana gelebilecek koroner sendrom ve inme riskini gösterebilir (21). CRP gibi düşük düzeyli sistemik inflamasyon belirteçlerinin ölçümü ile yüksek plak rüptürü riski altında olan kişiler saptanabilir.

2.3 KAROTİD STENOSİS

Karotis aterosklerozun prevalansı değişik kaynaklarda %41-59 olarak belirtilmektedir. Karotid bifurkasyondaki ateroskleroz stroke vakalarının %20-25 den daha fazlasından sorumludur.(22) Stroke sırasında ortaya çıkan bulgular karotid arter kaynaklı ateroembolilere bağlıdır. Bu bulgular genellikle karotid arterdeki complex plaktan kopan fibros parçacıkların sonucudur. Karotid arterde intimal alandaki fibrotik kalınlaşma intima –media kompleksindeki subintimal fibrosklerotik değişikliklerle başlar. İntima-media kalınlığı (IMK) dopler USG ile ölçülebilir. Kalınlık 1mm nin üstüne çıktığında plak olarak adlandırılır. Kalınlık 1.5 mm ve üzerine çıktığında İnternal Karotis arteri etkiler.

Çeşitli çalışmalar sonucunda 50 yaş üzeri asemptomatik kişilerde, karotis stenozunun sık olduğu fakat hemodinamik yetmezlik oluşturabilecek düzeyde ileri stenozun nadir olduğu bildirilmiştir. Genel popülasyonda 65 yaş üzeri asemptomatik kişilerin %50'sinde karotis stenozu %5-10 olarak bulunurken, hastaneye iskemik inme veya periferik vasküler hastalık nedeniyle başvuranlarda bu oran %20-30 olarak bulunmuştur.



Resim 2 Karotid stenozun DSA ve 3D CT Anjio ile görüntülenmesi

Orta stenoz (%50-79) prevalansı %7,7, ileri stenoz (%80-89) prevalansı %0,3 olarak tespit edilmiştir (23). British Regional Heart çalışmasında 55-77 yaş arası kişilerde erkeklerin %57, kadınların %58'inde karotis plakları bulunmuştur. Fakat hemodinamik olarak anlamlı stenoz erkeklerde %2, kadınlarda %1,6 olarak bulunmuştur (24).

Başka bir çalışmada erken karotis ateroskleroza araştırılmış ve karotis arter stenoz prevalansı %49 olarak bulunmuştur (25). EKO ve doppler kullanılarak yapılan başka bir çalışmada 65-94 yaş arası kişilerde %31,6 IKA'da non-stenoze plak, %7,7 stenoz ve oklüzyon tespit edilmiştir (26). Karotis arter stenozu 65-84 yaşlarında artış göstermektedir. Nörolojik semptomu olan hastalarda Zhu ve arkadaşları tarafından ipsilateral boyun üfürümü olanlarda %86, üfürüm olmayanlarda %31, ortalama %60 karotis arter aterosklerotik hastalığı bildirilmiştir (27),

Yaş, erkek cinsiyet, sigara, yüksek sistolik kan basıncı, yüksek diyastolik kan basıncı, yüksek kan kolesterol düzeyi, plazma homosistein yüksekliği karotis stenozu için artmış risk faktörleri arasındadır (28).

Karotis hastalığı olan bireylerin prognozunu çeşitli faktörler etkiler. İskemik inme riskinin ana belirleyicileri, hastanın semptom durumu, karotis darlığının derecesi, hastalık progresyon hızı, plakta ülserasyon olup olmadığı ve görüntüleme ile saptanan sessiz beyin infarktının varlığıdır.

Eşlik eden koroner arter hastalığı olan asemptomatik karotis stenozu olan hastalarda MI geçirme yıllık riski %5-9'dur. Daha önce asemptomatik olan %70'den fazla stenozu olan hastaların semptomların ortaya çıkışı ile birlikte yıllık iskemik inme riski %2-2,5'tan %13'e çıkar. Hemisferik GİA'lar amorozis fugax gibi retinal semptomlara göre daha potent belirleyicidir (29). Karotis arter stenozu olan hastalar GİA belirti ve bulguları açısından ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Klinik olarak Ekstrakranial karotis ateroskleroza iki mekanizma ile serebral etkilenmeye neden olabilir. Bunlar hemodinamik mekanizma ve arteriyel embolizmdir(30,31) Hemodinamik etkinin, arterin lumen çapı kritik boyutun altına düştüğünde geliştiği gösterilmiştir. (32) Bu kritik derece, damar çapının % 50-65 azalması ya da residüel lumenin 1-2 mm kalması olarak tanımlanmıştır(32,33) Embolik mekanizma ise, ekstrakranial damardaki lezyonun embolik kaynak olarak davranması, platelet debrisleri ve trombosit materyelin beyine embolize olmasını kapsamaktadır. Klinik olarak, hemodinamik mekanizma ile meydana gelen enfarktların genellikle tekrarlayıcı minör inmeler veya dalgalanma gösteren semptomlara yol açtığı, subkortikal terminal alan enfarktları meydana getirdiği öne sürülmektedir. Buna karşın, embolik mekanizma ile kortikal dal enfarktlarının geliştiği ileri sürülmektedir(34).

2.4 CRP

Reaktif protein yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde yararlanılan bir parametre olmasına rağmen son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve riskinin belirlenmesinde CRP' nin kullanılabilmesi için, daha hassas olarak ölçümüne gereksinim vardır. Bu amaçla yüksek sensitiviteli CRP (high sensitivity - CRP,(hs-CRP) ölçüm metodları geliştirilmiştir. CRP beş eşit alt birimden oluşan 125 000 D molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir. Karaciğerde IL-6' nin kontrolü altında sentezlenir. CRP inflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir (35,36).

CRP ölçümleri serumda bir akut faz reaktanı olarak bulunan CRP ile ateroskleroz arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (37). CRP hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. Kümeleşen CRP plazmadaki LDL ve VLDL kolesterol ile kompleks oluşturur. Kompleks haline gelen CRP klasik kopleman yolunu aktifleştirerek proinflamatuvar etki gösterir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP'nin in vitro olarak makrofajların doku faktörü üretimini güçlü bir şekilde uyardığı saptanmıştır. Henüz CRP'nin bir marker mi yoksa bir risk faktörü mü olduğunu söyleyebilmek için erkendir. Günümüzde klinik uygulamada serum hassas CRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaktadır.

CRP, klasik bir akut faz reaktanıdır. Ciddi infeksiyon ya da inflamasyon durumlarında CRP yaklaşık 500 kata kadar artış gösterebilir. Çoğu akut faz reaktanının antiinfektif olduğu düşünülmektedir. Akut faz reaktanları aynı zamanda antiinflamatuvar bir rol de oynamaktadırlar. Akut faz reaktanlarının prokoagülan etkileri olduğu da bilinmektedir. Akut faz reaktanlarının, tekrarlanarak aktive olmaları veya uzun süre boyunca aktive kalmaları organizmaya zararlı hale gelebilmektedir. Sağlıklı, asemptomatik kişilerde, yüksek-normal sınırlarda bir CRP ölçümü angina pectoris, miyokard infarktüsü ve ölüm riskinde bir artış ile ilişkili görünmektedir. Aslında,

yüksek-normal sınırlarda bir CRP düzeyi hastada normalin altında bir lipid düzeyi olsa bile artmış bir ateroskleroz riski ile beraberdir.

Klinik ve laboratuvar bulguları aterosklerozun basit bir lipid birikimi hastalığı olmaktan öte sistemik inflamasyon boyutunun da olduğunu belirtmektedir (38).

Aterosklerotik plak oluşumunun tüm aşamaları hasara inflamatuvar bir yanıt olarak kabul edilebilir. Bu durum çeşitli belirteçlerin ateroskleroz risk değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmüştür. Kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılabilecek olası inflamatuvar belirteçler adezyon, sitokinler, akut faz reaktanları, fibrinojen, serum amiloid A, CRP, beyaz kan hücre sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızıdır.

Aterosklerozda düşük düzey inflamasyon cevabını tetikleyen mekanizmalar halen bilinmemekle birlikte, artmış CRP ile ateroskleroz ve komplikasyonlarının patofizyolojisinde sebep sonuç ilişkisinin varlığı olası görünmektedir. Artmış CRP düzeyleri inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirlemektedir. Doku hasarı, inflamasyon ve enfeksiyona sitokin aracılı cevap olarak CRP'nin dolaşımdaki düzeyi 1000 kat artabilmekte, 7-12 gün içerisinde bazal düzeylere inebilmektedir (39). Hepatik proinflamatuvar proteinlerin üretimi hem kalıtsal, hem de çevresel faktörler tarafından düzenlenmektedir. CRP düzeylerine etki eden genetik faktörlerle ilgili bilgiler henüz çok sınırlıdır. Aktif enfeksiyon ve inflamasyonda CRP ölçmek için kullanılan geleneksel metodların deteksiyon limiti normal popülasyonun 90. persantili olan 3 mg/L düzeyindedir. Bu metodlarla sağlıklı bireylerde CRP ölçüldüğü zaman birçok kişinin CRP değeri <3 mg/L olarak bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerin CRP mutlak değerlerini saptayabilmek için yüksek duyarlı (hs-CRP) yöntemler geliştirilmiştir. Hs-CRP ölçümlerinde alt ölçme düzeyi 0.15 mg/L düzeyidir ki, bu değer normal popülasyonun 2.5'uncu persantili civarına karşı gelmektedir (40,41). Son bilgiler hs-CRP düzeylerinin ateromatöz lezyonun kırılabilirliğini ve plağın yırtılmaya

meylini de yansıtabileceğini düşündürmektedir (42). Hiperlipideminin eksikliğinde de hs-CRP'nin koroner risk belirlediği gösterilmiştir. Hs-CRP ölçümleri total kolesterol/HDL kolesterol oranı en düşük dilimde olduğu için düşük riske sahip görünen yüksek riskli kişilerin saptanmasına olanak vermektedir.

CRP'nin aterogenez sürecindeki halen bilinen rollerinden bazıları arasında monositlerde doku faktörü ekspresyonu aracılığı ile prokoagülan etkisi, doğrudan vasküler endotel etkileri, monositler için kemotaktik etkisi, insan nötrofillerine kuvvetle bağlanması, makrofajlar tarafından modifiye LDL'nin alınmasındaki rolü, kompleman aktivasyonu ve bu mekanizma ile doku hasarı, hücre adezyon moleküllerinin dökülmesine etkisi, bozulmuş endotel fonksiyonu ile ilişkisi sayılabilir (43)

CRP'nin oldukça stabil olması, plazma ve serumda ölçülebilme kolaylığı, diüurnal varyasyonunun olmaması, otomatize metodun var olması, CRP ölçümünün klinik kullanımda yerini alması lehinde olabilecek hususlardır (44,45). CRP'nin zaman içinde tekrarlanabilirliği, bir akut faz proteini olarak orta düzeydedir; ancak kişiler arası değişkenliği kişi içindeki değişkenliğine oranla oldukça büyüktür. Kişi içindeki değişkenlik indeksinin total kolesterolüne benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Hs-CRP'nin total kolesterole yakın bir ölçüm kararlılığının olduğu tespit edilmiştir. Hs-CRP bir akut faz reaktanı olduğu için birden fazla ölçümü durumunda ortalama değer yerine en düşük değer prediktif değer olarak kullanılması gerekmektedir.

2.5 BAKIR

Bakır, kırmızı kan hücrelerinin üretimi için gerekli olan ve hematopoezde demirle birlikte rol oynayan esansiyel bir eser elementtir. Demirin mobilizasyonunda, kemik ve konnektif doku metabolizmasında, büyüme ve çoğalmada, normal sinir myelinizasyonunda, deri, saç ve uveanın pigmentasyonunda önemli rolü vardır (46,47). Birçok enzim aktivitesi için bakır gereklidir. Bu enzimlerin bazıları şunlardır :

1. Seruloplazmin
2. Tirozinaz
3. Dopamin beta monooksijenaz
4. Cu/Zn oksit dismutaz
5. Sitokrom C Oksidaz
6. Lizil Oksidaz
7. Eritrokuprein
8. Heptaokuprein
9. Hepatomitokondrokuprein
10. Serebrokuprein

Seruloplazmin primer olarak karaciğerde sentez edilen ve alfa-2 globulin yapısında olan bir proteindir. İnsan serumunda esas bakır içeren bir protein olarak bilinir. Plazmada mevcut bakırın %90'ını taşıyabilir. En önemli görevleri bakırın karaciğerden periferel dokulara taşınması, demir transportu ve ferro-oksidad aktivitesidir. Ferro-oksidad aktivitesi ferröz (Fe^{++}) demirin ferrik (Fe^{+++}) demire dönüşümü için gereklidir (48).

Aseruloplazminemide serum demiri düşer, ferritin yükselir, parankimal ve retikuloendotelyal dokularda demir birikimi olur. Böyle hastalara seruloplazmin verilince demir transportu artar. Wilson ve Menkes hastalıklarında, protein kaybettiren enteropatide, protein enerji malnütrisyonda, ciddi karaciğer hastalıklarında ve yenidoğanlarda seruloplazmin düşüktür. Enflamasyonlarda, östrojen içerikli ilaçların kullanımında ve hamilelikte serüloplazmin yüksektir (49).

En önemli bakır kaynağı besinlerdir. Karaciğer, mantar, fındık, çikolata, balık, kabuklu deniz ürünleri, taneli hububatlar özellikle bakırdan zengin gıdalardır. Diyetle alınan 1-5 mg/gün bakır hızla üst ince bağırsak epitel hücrelerine transport edilir. Bakırın luminal transportu henüz tam aydınlatılama-mıştır. Son yıllarda yüksek affiniteli bir bakır taşıyıcısı olan hCTR1 proteininden söz edilmektedir. Bunun yanı sıra bakır ve demiri de içine alan geniş bir substrat emilim kapasitesi olan ve proksimal ince bağırsakta yüksek oranda bulunan bir divalan katyon taşıyıcısının da bakır absorpsiyonunda rolü olduğu üzerinde durulmaktadır (46,48).

Bağırsak epitel hücrelerinden alınan bakır, hücre içinde bakır içeren proteinlere bağlanır. Bunların en yenileri AtX1 ve HAH1'dir. Bunlar bakırı golgi aparatına taşır. Bunların yanı sıra Lys7 ve Cox7 proteinleri de bakırın taşınmasında rol oynar. Bakırın bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral membranından geçişi P tip ATPaz olan ATP7A (MNK)'nın katılımını gerektirir. MNK proteini düşük bakır konsantrasyonlarında golgi cisimciğinde lokalizedir. Bakır konsantrasyonu arttığında bu protein hücre yüzeyine hareket eder ve bakır geçişi sağlanır (49,50).

Diyetle alınan bakırın %40-70'i absorbe olur. Bakır alımından sonraki 1.5-2.5 saatlik dönemde plazmada en yüksek düzeye ulaşır (47,48). Absorbe olan bakır (Cu^{++}), kanda reversibl olarak taşıyıcı proteinlere bağlanarak taşınır. Bu proteinlerin en önemlileri; transkuperin, albumin ve serüloplazmindir. Taşınan bakırın çoğu karaciğerde depolanır. Çok az miktarda bakır (<40

mcg/dl) hepatic alımdan kaçır ve idrarla atılır. Karaciğerde depolanan bakırın serüloplazminde birleşik olan kısmı kana sekrete edilir. Diğer kısım sülfidriden zengin karaciğer proteini olan L-6-D, sitokrom oksidaz, tirozinaz ve diğer proteinlerle birleşerek sonuçta bir kısmı safra yoluyla atılır ve bir kısmı da idrar ve terle atılır (46,49).

Bakır metabolizmasındaki major düzenleyici mekanizma bakırın bilier atılımı ile ilgilidir. Normal bireylerde 1-2 mg/gün bakır safra ile atılır. Safrada bakır metallothioneinlerle birlikte ve bakırın bu formu monotoksik formdur. Metallothioneinler sülfidril gruplarından zengin küçük proteinlerdir. Kadmiyum, çinko, az miktarda bakır, civa ve belki de diğer ağır metalleri bağlayıcı özellikleri vardır. Metallothioneinler özellikle KC ve böbrekte yapılan ancak bağırsak ve diğer dokularda da bulunan proteinlerdir. Metallothioneinlerin fizyolojik rolü hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Ancak metal iyonlarına bağlanarak hücreleri metal toksitesinden korumaktadırlar. Metallerin intestinal ve renal absorpsiyonunda ve metal depolanması ve atılmasında önemli rolü vardır. Primer bakır atılımı primer bilier siroz ya da primer sklerozan kolanjitis gibi kolestatik hastalıklarda bozulmaktadır. Yenidoğanlarda bilier bakır atılımı olmadığı için ilk altı ay içinde hepatic bakır içeriği artmış olarak saptanır (47,49).

Erişkin bir insanda vücutta yaklaşık 70-100 mg bakır bulunur. Farklı organlarda değişik oranlardadır. Karaciğer, beyin, kalp ve böbrekte yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Kaslar total vücut bakırının %50'sini içerir. İnsan eritrositleri 1-1.4 mcg/ml bakır içerir, bunun da %60'ı süperoksit dismutaz enizimi içindedir. Bakırın normal serum düzeyi 10-25 mcg/L (100-200 mcg/dl)'dir (46,48,51).

Bakır iyonları serbest radikal hasarının ortaya çıkmasında katalizör rolü oynayabilirler. Redoks aktive edici bir metal olduğu için oksidatif stres üzerine etkisi söz konusudur(52,53). Bakırın indüklediği oksidatif hasar genellikle yüksek derecede reaktif olan OH•• radikalinin

oluşumu ile gerçekleşir. OH• oluşumu dokularda hasara neden olan lipid peroksidasyonunu başlatabilir.(54,55) Oluşan oksidasyon Malondialdehid ölçümü ile tayin edilebilir. Aynı zamanda organizmada başlayan oksidatif hasara karşı antioksidan savunma sistemleri de gelişir. Yapılan değişik çalışmalarda bakırın LDL oksidasyonunu indüklediği ve bunun ateroskleroz gelişimini hızlandırdığı ortaya konmuştur.

2.6 DOPPLER USG

Ultrasonografi (US) görüntüleme puls-eko prensibine dayanır. Transdüserde üretilen kısa bir ultrason pulsü dokuya gönderilir. Dokuda yayılımı sırasında sesin bir bölümü, farklı yapıdaki dokuların yüzeylerinde yankılanarak transdüserine geri döner. Sesin dokudaki yayılım hızı bilindiğinden, pulsun üretilmesi ve yankının kaydı arasındaki süre hesaplanarak ekonun nereden geldiği saptanır ve görüntü oluşturulur. Doppler şift sistemleri ile de akım incelenir (59).

Tanıda kullanılan ultrasonun frekansı 2-10 MHz arasında değişir. Bu frekanslardaki ultrason demetinin dalga uzunluğu 1.5-0.08 mm arasında değişir. Dalga boyu geometrik rezolüsyonu belirleyen en önemli faktördür. Dalga boyu kısaldıkça yani frekans arttıkça rezolüsyon artar, fakat birlikte absorpsiyon da artacağı için penetrasyon düşer. Bu nedenle en iyi görüntüleme, incelenen bölgeye ulaşabilen en yüksek frekansa sahip ses demeti ile yapılır. Yüksek bir rezolüsyona ulaşmak için incelenecek dokuya olabildiğince yakın olmak gerekliliği, endokaviter transduserlerin geliştirilmesine neden olan temel ultrasonografi kuralıdır (60).

Ultrasonik radyasyonda frekans çok yüksektir. Bu yüksek titreşimi elde etmek için piezo-elektrik olayından yararlanır. 1880 yılında Curie'ler tarafından keşfedilen piezo-elektrik(basınç-elektrik) olayı, quartz gibi bazı kristallerin, mekanik ve elektrik enerjilerini birbirine çevirmesi temeline dayanır. Bu şekilde enerji çevirici maddelere transduser(çevirici) adı verilir. Kristal üzerine uygulanan basınç, elektrik enerjisine, elektrik enerjisi ise kristalde genişleme ve daralma

şeklinde mekanik enerjiye ve dolayısı ile sese çevrilir. Günümüzde ultrasonografi (US) aygıtlarında transduser elemanı olarak seramik diskler kullanılmaktadır. Transduseri taşıyan başlığa da prob adı verilir (61).

Ultrasonik bir ses dalgası, ard ardına gelen sıkışma ve gevşemelerden oluşan longitudinal kompresyonel bir dalgadır. Saniyedeki kompresyon sayısı sesin frekansını, iki kompresyon arasındaki mesafe de sesin dalga boyunu belirler. Ses dalgaları her maddede, maddenin elastisitesi ve dansitesi tarafından belirlenen maddeye özel hızla yayılır (59).

Doppler US; doppler kayması, Johann Christian Doppler isimli Avusturya'lı bir fizikçi tarafından 1842 yılında tanımlanan bir gözlemdir. Sabit frekanslı bir ses kaynağı yaklaştıkça daha tiz (artmış frekans), uzaklaştıkça daha pes (azalmış frekans) olarak işitilir. Aynı olay kaynak sabit, dedektör hareketli olduğunda da gözlenir. Ses frekansındaki harekete bağlı bu değişime Doppler kayması adı verilir .

$$F_d = 2 F_0 V \cos \theta / c$$

F_d= doppler kayması

F₀= transduserin frekansı

V= akımın hızı

θ= ses demetinin açısı

C= sesin dokudaki hızı(1540/sn)

Cos= kosinus

Doppler bilgisi hem sürekli salınan ses demeti ile hemde puls şeklinde üretilen ses ile elde edilebilir. Görüntü elde etmek için ise ses puls şeklinde gönderilir. Uyarılan transduser

elementlerinin ürettikleri ses maksimum ve minimum değerlere sahip bir dalga boyu spektrumu şeklindedir. Bu spektrumun genişliği üretilen pulsun boyutu ile ilişkilidir; puls kısaltıkça spektrum genişler. Pulsun kısalması görüntünün rezolüsyonunu artırır, uzaması ise sesin frekans bandını daraltır. Dar frekans bandı ile doppler ölçümleri daha duyarlı yapılır. Doppler aygıtlarında istenen hem iyi aksiyal rezolüsyon hemde dar bir frekans bandı olduğu için bu iki parametre arasında bir denge gözetmek zorunludur. Doppler US ile akım incelenirken eko kaynağı eritrositlerin yüzeyidir. Gönderilen ultrason dalga boyu eritrosit yüzeyinden çok büyük olduğu için temel olay saçılmadır. Bu tip saçılma “Reyligh” saçılma olarak adlandırılır ve miktarı sesin frekansının 4.kuvveti ile doğru orantılıdır. Akan eritrositlerden saçılan ses üst üste binerek transdüsera ulaşır. Bu nedenle Doppler US’de penetrasyon faktörü kollanarak olabildiğince yüksek frekans seçilmelidir. Doppler US ile kan akımı değerlendirilirken temel prensip damara belirli açıyla gönderilen ultrason demetinin frekansının akımın yönüne ve hızına göre değişmesini saptamaktır. Gönderilen ses demetinin frekansındaki değişim Doppler eşitliği ile gösterilir Doppler eşitliğine göre doppler şifti, transduserin frekansı, kan akımının hızı ve ses demetinin damar duvarı ile yaptığı açının kosinüsü ile (açı daraldıkça artar) doğru orantılıdır. Doppler eşitliğinde bilemediğimiz tek değişken kan akımının hızıdır (V). Diğer faktörler önceden belli olduğundan doppler frekans şifti kan akım hızı ile doğru orantılıdır. Hızı belirlemede önemli bir etken kan damarı ile ses demeti arasındaki açıdır(teta açısı). Açının 30 dereceden dar olması sesin büyük bölümünün damar duvarından yansımaya 60 dereceden geniş olması ise hız ölçümlerindeki hataların belirginleşmesine neden olur (açı 30-60 derece arası olmalı) (59).

2.6.1 DOPPLER USG YÖNTEMLERİ

2.6.1.1 Sürekli Dalga (“continuous wave”(CW) Doppler : Aygıtın probunda biri devamlı ses dalgası üreten, diğeri dönen ekoları saptayan sırt sırta yerleştirilmiş iki transduser

vardır. Ses dalgası kesintisiz olduğundan yöntemin aksiyal rezolüsyonu yoktur, yani sesin nereden geldiği bilinemez. Yöntemde saptanan frekans değişikliği ses şeklinde verilir. Dinleyerek akımın hızı, pulsatilitesi ve türbülansı değerlendirilir. Kulak en duyarlı ses ayırıcısı olduğundan deneyimli hekim için yöntemin tanı değeri çok yüksektir. Karotid arter darlıkları bu yöntemle çok iyi incelenir. En gelişmiş renkli doppler aygıtlarında bile hopörlör bulunmaktadır.

2.6.1.2 Dupleks Doppler: Doppler bilgileri puls şeklinde gönderilen ses demeti ile elde edilir. Puls olduğu için eko süresi hesaplanarak lokalizasyon yapılabilir. Yöntem B-mode görüntüleme ile integredir. Doppler ve B-mode yöntemlerinde optimal ses karakteristikleri birbirlerine karşıt olduğundan çoğu sistemde prob üzerinde Doppler puls üreten ayrı bir transduser vardır. Doppler analizi yapılacak bölgenin lokalizasyonu, boyutu('range-gate') ve gönderilen ses demetinin açısı B-mode görüntü üzerinde işaretlenir. Seçilen range -gate'den dönen ekolardan çıkarılan frekans farkı monitorda B-mode görüntünün yanında hız/zaman(cm/sn) veya frekans(kHz)/zaman grafiği şeklinde "real -time" olarak izlenebilir. Pratikte hız/zaman grafiği tercih edilir. Dupleks Doppler M-mode US'nin analogudur ve inceleme temelde bir zamansal çözümlenme(temporal rezolüsyon) yöntemidir. Dupleks US de B-mode yöntemi ile kan damarlarının patomorfolojisi incelenir. Daralma, trombüs, aterosklerotik plak ve plağın durumu ; (ülser ,plak içinde kanama vb. gibi) B-mode görüntülerle demonstre edildiği için yöntemin görüntü kalitesinin yüksek olması vasküler sistemin değerlendirilmesinde çok önemlidir.

2.6.1.3 Renkli Doppler: Akıma ait doppler bilgisi, dokuya gönderilen bir puls çizgisi boyunca birçok "range -gate" alınarak elde edilirse "multigate" doppler yapılmış olur. Bu şekilde birçok örnekleme ile elde edilen akım bilgisi akımın transdüsere göre yönü ve hızına göre renklendirilip, B-mode' daki damar görüntüsünün içerisine yerleştirilirse Renkli Doppler

görüntüleme elde edilir. Renkli Doppler görüntüleri akım hakkında kalitatif bilgiler verir. Bu nedenle pratikte çoğunlukla yalnız başına değil, grafik şeklindeki doppler spektrumu ile birlikte kullanılır. Dupleks dopplerden tek farkı damardaki akımın renkli olarak gösterilmesi olduğundan bu yönüme renkli dupleks doppler yöntemi veya kısaltılarak renkli dupleks yöntemi adı verilir (59). Renkli Doppler US incelemede olgu sırtüstü durumda yatıyorken gerçekleştirilir. Olgunun boynunu incelenen tarafın karşı yönüne çevirmesi gerekir. Boynun ince bir yastıkla yükseltilmesi incelemeyi kolaylaştırır. İnceleme 3-10 MHz yüksek rezolüsyonlu lineer problarla gerçekleştirilmelidir. Yüksek konumlu bifurkasyon durumlarında boyun yapısı kalın olgularda 7.5 MHz'den daha düşük frekanstaki problar yararlı olabilir. Ayrıca ileri derecede büküntüler oluşturan internal karotis arterlerin görüntülenmesinde ana karotis arter orijin bölümleri ve brakiosefalik arterin görüntülenmesinde pratik yaklaşım olarak konveks problardan yararlanılabilir. İnceleme klavikula düzeyinden başlanarak kranial yönde ana karotis arter, bulbus, internal, eksternal karotis arterlerin transvers ve longitudinal planda taranması ile gerçekleştirilir (57,58,60). Cihazın renk ve gain parametreleri artefakt oluşumunu engelleyecek ancak maksimum renk bilgileri de yüksek olacak şekilde tutulması gerekir. Hız ölçümleri sırasında doppler açısı 45-60 derece arasında olmalıdır. Gri skala bulguları: ilk aşamada gri skalada arterlerin çapı, duvar kalınlığı, intimal yüzey ve plak varlığı araştırılır. Plak saptanması durumunda plağın lokalizasyonu, boyutları, yüzey karakteristiği, plak tipi ortaya konulur. Karotis arter duvarı sonografik olarak birbirine paralel iki ekojenik çizgi olarak görüntülenir. Dış yüzdeki ekojenik çizgi adventisya, iki lineer ekojenik çizgi arasındaki hipoekoik alan media tabakasına karşılık gelmektedir. Lümen yüzeyindeki ekojenik çizgi genel olarak intima olarak değerlendirilmekle birlikte intima tabakası gerçekte çok daha incedir. Bu yüzden terminolojik olarak burayı intimal yansıma olarak değerlendirmek daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Adventisya ve media tabakasındaki kalınlaşma sonografi olarak daha doğru bir oranda ortaya

konulurken intimal yüzeydeki kalınlaşma gerçek anlamda tam bir intima kalınlaşmasına karşılık gelmez. İntimal yansıma ince ve düz olup bu çizgideki kalınlaşma ve ondulasyon/düzensizlik subintimal yağ depolanması ve diğer patolojilere işaret eder. Karotis arter lümeni tümüyle anekoik olup herhangi bir ekojenite içermemelidir.

Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları:

Bu aşamada transvers ve longitudinal planlarda arterlerin renk doluşlarının düzenli olup olmadığı araştırılır. Normalde karotis arterler laminer akım desenine sahip homojen doluş gösteren tübüler yapılar olarak görüntülenir (58,61).

İKA orijin bölümüne karşılık gelen bulbusta türbülansa bağlı kısa süreli bir ters akım izlenmesi gerekir. Bu bulgu normal olguların hemen tamamında izlenmekte olup görülememesi hemodinamik bozukluğa işaret etmektedir. Renk modunda plak bölgelerindeki fokal dolum defektleri stenotik segmentteki lümen daralması şiddetli stenoz durumlarında perivasküler saçılma ortaya konulmalıdır. Aterom plaklarının lümende oluşturduğu daralma yüzdesi rezidüel lümen çapı ya da alanın tüm arter çapı ya da alanına oranlanması ile ortaya konulmalıdır. Alan oranlanması sırasında cihazın alan ölçme özelliğinden yararlanılarak sağlıklı ölçümler yapılabilir.

Doppler Spektrum Bulguları:

Gri skala ve renk modundaki incelemelerin tamamlanmasından sonra üçüncü aşamada spektral analiz gerçekleştirilir. Spektral analizde akım desenleri kalitatif ve kantitatif yönden değerlendirilmelidir. Hız ölçümleri arterlerin normal çaplardaki izlediği ana karotis arterde bifurkasyonun 2cm gerisinden , internal ve eksternal karotis arterde 2 cm ilerisinden yapılmalıdır.

Normal olgularda sistolik ve diyastol sonu akım hızlarının ölçülmesi yeterlidir. Darlık durumlarında stenoz düzeyi, stenoz öncesi, sonrasından ölçümler ve hız oranlamaları

yapılmalıdır. Sistolik hız oranlaması darlık düzeyindeki internal karotis arter pik sistolik hızının ana karotis arter pik sistolik hız değerine ; diyastolik hız oranlaması internal karotis arterde stenoz düzeyindeki diyastol sonu hızın ana karotis arterdeki diyastol sonu hıza oranlaması ile hesaplanır (62,63,64). İnternal karotis arter sistolde hızlı bir yükselme gösteren sistolik tepenin

hafifçe yuvarlak biçiminde izlendiği, diyastolik akımın ileri yönde olduğu düşük dirençli bir akım deseni çizer. Eksternal karotis arter yüz ve boyun bölgesindeki yüksek vasküler dirence sahip anatomik yapıların kanlanmasıyla sorumludur. Akım deseni pulsatil olup sistolde hızlı ve keskin bir yükselme, diyastolde keskin düşüş gösteren bir spektruma sahiptir (13,58).

Yüksek dirençli vasküler yatağın akım karakteristiği olarak diyastolik hız giderek azalır. Diyastol sonunda akımın tümüyle sıfırlandığı akım örnekleri kaydedilebilir.

Ana karotis arterin akımın spektrumu internal ve eksternal dalın bir kombinasyonu şeklindedir. Karotis arter rezistivite indeks değeri 0.5-0.75 arasında seyrederek. Spektral analiz sırasında kalitatif değerlendirmenin bir parçası da spektral eğrinin altında kalan spektral pencere olarak adlandırılan alanın gözden geçirilmesidir. Normalde bu alan laminar bir akımın bir yansıması olup dalgalanmalar içermez. Stenoz durumunda akımdaki türbülansa bağlı olarak bu alanda dalgalanmalar olmaya başlar. Şiddetli stenozda spektral pencere tümüyle kapanır. (14,15) Renk modu ve spektral analiz sırasında internal karotis arter ve eksternal karotis arterlerin ayırımı büyük önem taşır. İKA , eksternal dala oranla daha kalındır. İKA, eksternal dala oranla daha posterolateralde seyrederek. İKA servikal bölümünde dal vermezken eksternal karotis arterden yüz ve boyun bölgesinin önemli arterleri ayrılır (57).

Renkli doppler incelemede internal dalda kardiak siklus boyunca renk devamlılığı varken eksternal dalda intermitant renk doluşu gözlenir. Spektral incelemede İKA düşük dirençli bir akım desenine sahipken, eksternal dal yüksek dirençli bir akım deseni sergiler; ancak tüm bu ayırt

edici kriterlere karşın kimi zaman internal ve eksternal karotis ayrımı yapılamayabilmektedir. Bu durumlarda basit bir manevra yararlı olmaktadır. Temporal tapping olarak bilinen bu manevra karotis arter desenleri kaydedilirken süperfisial temporal arter trasesine parmakla küçük vurular yapılır. Söz konusu vurular sonucu sonucu İKA trasesinde bir değişiklik izlenmezken, EKA akım trasesinde dalgalanmalar görülecektir (58). Vertebral arter incelemesinde arterde akımın varlığının ve yönünün belirlenmesi temel alınmaktadır. Normal vertebral arter akım deseni İKA akım desenine benzer biçimde düşük dirençli olup akımda sistol ve diyastolde devamlılık mevcuttur. Normal vertebral arter akım hızı 4 kHz'in altında bir frekans şifti aralığında yer almaktadır.

2.6.1.4 Karotis Arterlerinde Ateromatöz Plakların Sonografik Özellikleri:

Aterom plakları ilk önce intima tabakasında yağlı çizgilenmeler şeklinde başlayan, zamanla media ve intima tabakasını içine alarak lümeneye doğru uzanan lipid ve kollajen lif içerikli oluşumlardır. Plaklarda kanama veya ülserasyonlar gelişip kompleks plak yapıları oluşabileceği gibi tümüyle kalsifiye de olabilmektedir. Plak tiplendirmesinde farklı kriterler esas alınabilmektedir. Buna göre plakları homojen/ heterojen, basit/kompleks, hipoekoik/ekojenik plaklar biçiminde değerlendirmek mümkün olmaktadır.

2.6.1.4.1 Homojen Plaklar: Damar duvarı çevresindeki yumuşak doku yapıları (kas vb) karşılaştırıldığında benzer ekojenite gösterirler. Patolojik olarak yoğun laminalı konnektif doku içerirler. Bu tip plakların yüzeyi düzenli olup mural kalsifikasyon odakları içerebilirler. Tümüyle kalsifiye olmaları olağan değildir.

2.6.1.4.2 Heterojen plaklar: En azından iyi sınırlı bir fokal düşük eko alanı içeren kompleks yapıda plaklardır. Genellikle bu düşük eko bölgeleri plak içi kanamaya aittir. İntimal yüzeyleri düzenli ya da irregüler olabilir. Irregüler yüzeyli plaklar hemen daima heterojen

plaklardır. Plak yüzeyi düzenli ise plak içi kanama alanı(fokal sonolusen alan) içerip içermemesine göre homojen ya da heterojen plak olabilir. Ayrıca ülseratif plaklar heterojen görünümünde olabilirlerken tüm heterojen plakların ülseratif olması gerekmez.

Gray-Weale ve ark. ateroskleroz plaklarını gri skala incelemede ortaya koydukları ekojenite görünümleri bakımından 4 grupta incelenmektedir (15)

Tip 1: Ekojenik ince kapsül yapısı gösteren ancak tümüyle hipoekoik yapıdaki plak

Tip 2: Hemen tümüyle hipoekoik yapıda ancak küçük fokal ekojenik alan içeren plak tipi.

Tip 3: Dominant olarak ekojenik yapıda ancak fokal sonolusen alanlar içeren plak.

Tip 4: Tümüyle ekojenik plak

Araştırmacılar çalışmalarında tip-1 ve tip-2 plakların heterojen plaklara karşılık geldiği ve plak içi kanamalar ve/veya ülserasyon içerdiği; tip-3 ve 4 plak tiplerinin homojen plaklara karşılık geldiği ve temel olarak fibröz doku ve/veya kalsifikasyonlar içerdiğini bildirmektedir (58). Bu sınıflamada anekoik alanlar plak içi kanama, lipid, kolesterol ya da protein birikime işaret etmektedir. Tip 1 ve tip 2 plak tipi %70 ve daha üzerinde lümen daralması olan septomatik hastalardaki stabil olmayan plak ; tip-3 ve 4 plaklar ise genellikle asemptomatik yaşlı hastalarda görülen stabil benign tip plaklar olarak tanımlanmaktadır.

2.6.1.4.3 Hipoekoik Plaklar: Bu grupta 'fibrofatty' yapıda plaklar yer almaktadır. Ultrasonografik incelemede sternokleidomastoid kasın ekojenitesine eşdeğer bir eko içeriğine sahiptir. Kimi zaman gri skala incelemede ortaya konulamayabilir. Ancak Renkli Doppler incelemede dolmuş defektleri olarak görünüm verir.

2.6.1.4.4 Hafif Ekojenitedeki Plaklar: Kollajen lif içeriği fazla, lipid içeriği az olan plak tipleridir. Bu tip plaklara fibröz plak adı da verilmektedir. Sternokleidomastoid kasa oranla

daha ekojenik ancak adventisyadan daha düşük eko yapısındadır. Genel olarak homojen iç yapıya sahiptirler.

2.6.1.4.5 Ekojen Plaklar: Plaklar üzerindeki hemorajik ve nekrotik alanların distrofik kalsifikasyonları sonucu oluşurlar. Kalsifikasyon plağın fokal bir alanında olabileceği gibi diffüz biçimde de görülebilir. Gri skala incelemede 1 mm kadar küçük boyutlardaki kalsifikasyon odaklarını saptamak olanaklıdır. Diffüz kalsifiye plaklarda emboli riski hemen hiç yokken fokal kalsifikasyon gösteren plaklarda her zaman için emboli olasılığı mevcuttur. Ayrıca inme geçirmiş bir hastada emboli kaynağı olabilmesi açısından önem taşımaktadır. Plak karakteristiklerinin ortaya konulması hem hastadaki mevcut tablonun açıklanması hemde medikal ya da cerrahi (endarterektomi) tedavi seçeneklerinin belirlenmesi bakımından önem taşımaktadır.

Görüntüleme yöntemleri içerisinde karotis arter duvarının ve plak yapılarının ortaya konulması bakımından en duyarlı olanı ultrasonografidir (15,57). Sonografik takiplerde bir plağın homojenitesini yitirmesi, plak kompozisyonundaki değişiklikler plak içi hemorajiye bağlı hızla gelişebilecek ciddi bir stenozun ya da embolinin önemli bir habercisi olarak değerlendirilmektedir (58).

2.6.1.4.6 Plak yüzey özellikleri:

Geçici iskemik atak ve inmenin en sık görülen nedeni intrakranial vasküler yapıların embolik tıkanıklığıdır. Literatürde plak yüzeyi ile emboli arasındaki korelasyon üzerine çok farklı sonuçlara varılmış yayınların olduğu dikkati çekmektedir. Bununla birlikte plak yüzeyindeki erozyonlar ve ülserasyonun embolinin en önemli kaynağı kabul edildiği düşünülürse plak yüzeyi karakteristiğinin belirlenmesinin önemi anlaşılmaktadır. Ülser krateri plak içerisine fokal renk doluşu şeklinde görülmektedir.

Plak yüzeyindeki fokal çöküntü ve çatlak bölgeleri; damar lümeninden plak içine uzanan anekoik alanlar ve plak içine olan renk dolulukları(girdaplar) bir plakta ülser geliştiğine işaret eder sonografik bulgulardır (14,58).

2.6.1.5 KAROTİS ARTER STENOZU KRİTERLERİ

İster semptomatik ister asemptomatik olsun hemodinamik olarak anlamlı stenozu bulunan olgularda endarterektominin belirgin yarar sağladığı görülmektedir.

Hemodinamik olarak anlamlı stenozu olan olguların endarterektomiden belirgin yarar sağlaması bakımından genel bir görüş birliği bulunmasına karşın stenoz derecelendirmesinde oldukça farklı yaklaşım mevcuttur.

European Carotid Surgery Trial (ECST), stenoz derecelendirmesinde klasik anjiyografik yöntemi tercih etmektedir; burada rezidüel lümen çapı stenoz düzeyindeki arter çapına oranlanmaktadır (3,56,65).

North America Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) ve Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study(ACAS) çalışmalarında bunun bir modifiye şekli kullanılmaktadır. Burada stenoz derecelemesi rezidüel lümen çapının hemen stenoz sonrasındaki arter çapına oranlanmasıyla ortaya konulmaktadır (58).

Farklı yaklaşımların doğurduğu karışıklıkları azaltmak amacıyla bazı araştırmacılar stenoz derecelendirmesi yapılırken lümen daralması oranı yanında kantitatif değerleri de göz önünde bulundurmaktadır. Örneğin Bulth ve ark. %80 ve üzerindeki darlıkta pik sistolik hızın (PSH) 250cm/sn'nin diyastol sonu hızın (DSH) 100cm/sn'nin üzerinde olması ; sistolik hız oranının (SHO) 3.7, diyastolik hızı oranının (DHO) 5.5' den büyük olması gerektiğini bildirmektedir.

Moneta ve ark'nın ülkemizde de yaygın olarak kullanılan sınıflamalarında ise NASCET'e göre %60, ECST'e göre %80'nin üzerindeki stenozlarda PSH'in 250cm/sn , DSH'in 100cm/sn , SHO'nun 3.7'den daha büyük olması gerekir (58,66).

Bu grubun çalışmalarında stenoz derecelendirmesinde en iyi parametrenin pik sistolik hız olduğu, sistolik hız oranlamasının da yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu vurgulanmaktadır (58) .

Karotis arter stenozlarını, klinik pratikteki tedavi yaklaşımlarını göz önünde tutarak temel olarak şu şekilde özetleyebiliriz:

1-Klinik açıdan çok önem taşımayan %50'nin altındaki stenozlarda hız artımı gözlenmez. Spektral incelemede spektral kabalaşma-genişleme gözlenebilir.

2-Lümen daralmasının %20'nin altında olduğu olgularda stenoz oranı verilmesinin pratik bir önemi yoktur.

3- %60'ın üzerindeki stenozların temel olarak preokluziv stenozlardan ayırt edilmesi gerekir. Karotis arter stenozlarında hız artımı genellikle %50'nin üzerindeki darlıklarda görülmeye başlar ve stenoz oranına paralel artış gösterir.

Preokluziv ileri stenoz durumlarda (%95-97'nin üzerindeki lümen daralmaları) hızlarda belirgin bir düşüş kaydedilir. Spektrumda basıklaşma görülür (14,15).

Karotis arter stenozlarının değerlendirilmesinde en pratik yöntem renk modunda gerçek lümen çapı alanının tüm damar çapı alanına oranlanması ile stenoz yüzdesinin hesaplanmasıdır. Bu hesaplama transvers plandaki görüntüler üzerinde gerçekleştirilmelidir. Longitudinal plandaki görüntülerden yapılacak hesaplamalar abartılı ve beklenilenin üzerinde olacaktır. Dopplerde alan

oranlamasına dayanan ölçümler çap oranlanmasına dayanan ölçümlerden daha sağlıklı olmaktadır (15,58).

Düzensiz yüzeyle plaklarda ve kresentrik (yarımay) biçimli plaklarda stenoz oranı tam gerçeği yansıtmayabilir. Diğer yandan çevresel kresentrik kalsifiye plakların arkasındaki yoğun gölgelenme stenoz oranının belirlenmesini olanaksız kılar.

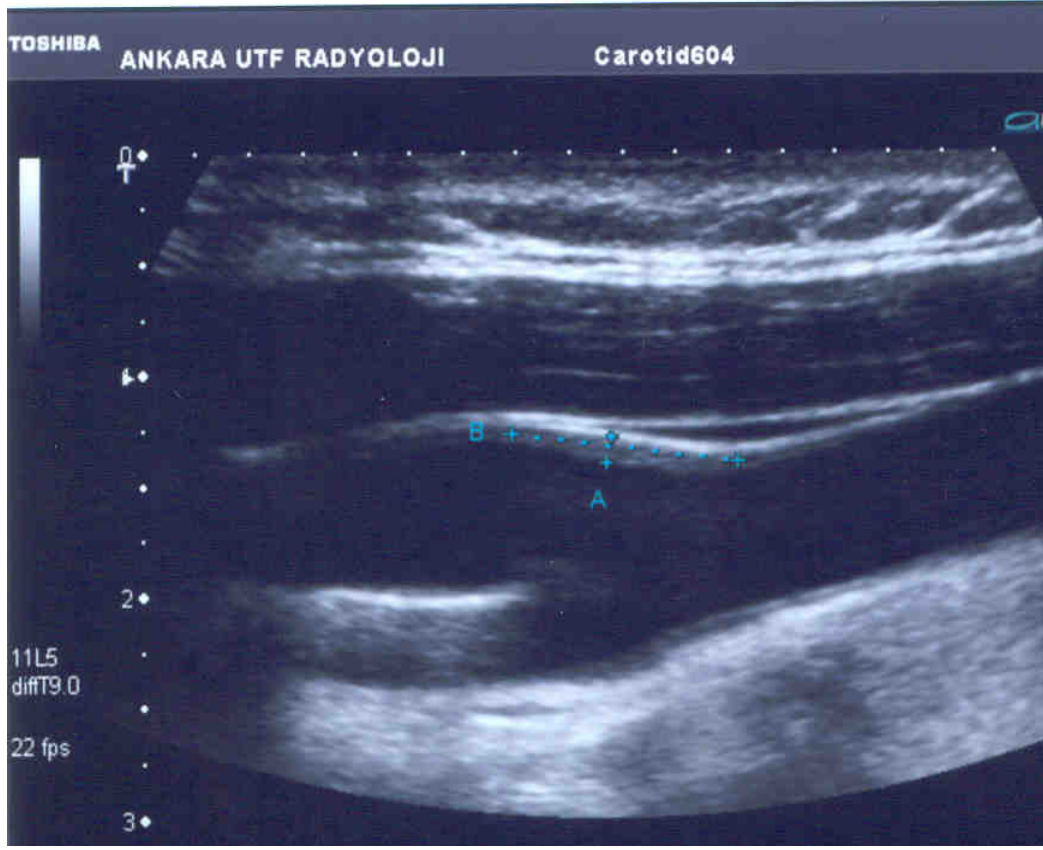
Stenoz oranının belirlenmesinde daha sıkça başvurulan ve daha güvenilir sonuçlar veren yöntem stenotik segmentteki PSH, DSH değerlerinin ölçümü ve bu hızların ana karotis arterdeki pik sistolik hız, diyastol sonu hız değerlerine bölünmesiyle elde edilen hız oranlamalarıdır (62).

3. MATERYAL METOD

Çalışmaya Haziran 2006 ile Ocak 2007 tarihleri arasında polikliniğe başvuran 18-84 yaş arası (43.8 ± 13.4 y) 81 kadın 26 erkek toplam 107 hasta alındı. Herhangi bir akut enfeksiyöz hastalığı veya kronik hastalığı olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya alınan hastalar diabetes mellitus, dislipidemi, koroner arter hastalığı, aile öyküsü, sigara alışkanlığı ve ilaç kullanımını yönünden sorgulandı. Biyokimyasal parametrelerden açlık plazma glukozu, tokluk plazma glukozu, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, hsCRP ,bakır düzeyleri tetkik edildi. . Hastalar diabet ,hipertansiyon ,sigara kullanım öyküsü , hiperkolesterolemi, yaş göz önüne alınarak ateroskleroz açısından risk taşıyan grup (Grup1 n=61) ve kontrol grubu (Grup2 n=46) olmak üzere 2` ye ayrıldı.

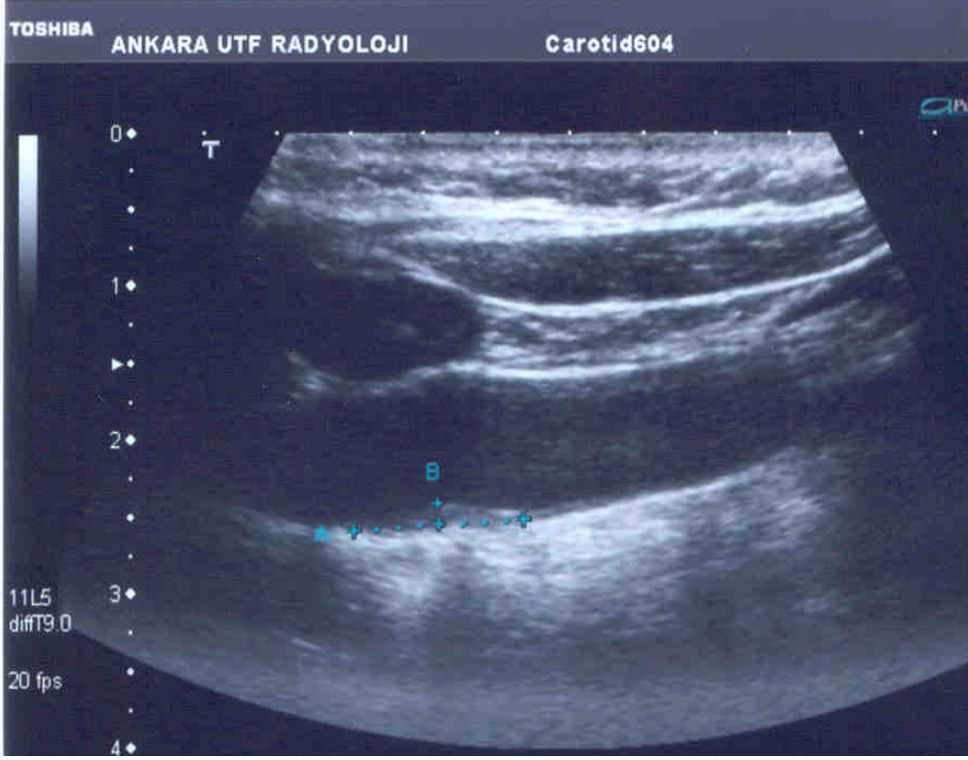
Hs-CRP, Beckman Coulter Immage (Becman Coulter Inc. USA) nefelometre kitleri ile ölçüldü. Bakır Randox marka (İrlanda) kitler ile kalorimetrik olarak Roche modular p analizatöründe çalışıldı.

İncelemeye dahil edilen olguların karotis arter intima media kalınlıkları (İMK) ve olası plak boyut ve nicelikleri karotis renkli Doppler Ultrasonografi tetkiki kullanılarak incelendi. Karotis ultrasonografi uygulayıcısı hastaların klinik bulgularından habersiz olarak incelemeyi kör uyguladı. İncelemeler tek bir uygulayıcı tarafından gerçekleştirildi. İnceleme sırasında hasta supin pozisyonda ve boynu hafif hiperekstansiyonda idi ve başı incelemenin yapıldığı yönün tersine doğru hafif rotasyonda idi. Her iki karotis arter ve proksimal internal karotis arter tüm seyri boyunca bifurkasyo noktası da incelemeye dahil edilecek şekilde orijininden itibaren B mod ve Renkli Doppler uygulaması ile plak varlığı ve intimal kalınlaşma açısından 7.5 MHz yüksek çözünürlüklü lineer geniş band prob ile (Toshiba SSA-774/80 cihazı) kullanılarak longitudinal ve aksiyel planda incelendi.(Resim 2) İnceleme sırasında frekans düzeyleri, kazanç ayarları ve diğer gri skala ve doppler parametreleri



Resim 3 : Karotis arterde longitudinal ve aksial planda İMK ölçümü

intimayı en iyi gösterecek şekilde manuel olarak optimize edildi. Herhangi bir plak gözleendiğinde yeri, uzunluğu ve kalınlığı, kalsifikasyon içerip içermediği ve yüzeyinin düzgün olup olmadığı, homojen veya heterojen olup olmadığı belirlendi.(Resim 3) İMK ölçümlerinde bifurkasyo noktasında posterior duvarda ve hemen komşuluğundaki distal karotis posterior duvarından longitudinal planda yapılan 3 ardışık farklı intima kalınlık ölçümünün medyanı esas alındı. Tüm olgularda intima media kalınlık ölçümleri verildi. Stenotik ve non-steootik plakları olan olgularda ayrıca belirtildi. Ölçümler sonografi cihazının sağladığı kaliper ölçümleri ile 0.1 mm hassasiyet ayarlarının elverdiği ölçüde B modda gerçekleştirildi. Ölçümler ve ölçümler sırasında kullanılan standartlar Amerikan Ekokardiografi derneğinin yayınladığı standartlara uygunluk içerisinde gerçekleştirildi (88)



Resim 4 : Yapılan USG ile tespit edilen plak yapısı

4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. . Sürekli değişkenler ortalama \pm std.sapma biçiminde ifade edildi. Grup 1 ve Grup 2 hastalarda hs –CRP ,bakır , USG farklılıklarının anlamlığı Mann- Whitney U testi ile değerlendirildi. İMK kestirim noktasını belirleme duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri, doğruluk ve görel risk (Relative Risk) hesaplandı ve ROC analizi uygulanarak en uygun kesim noktası hesaplandı. Değişkenlerin USG ile ilişkileri, Spearman korelasyon analizi ile test edildi. Kestirim noktalarına göre değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkileri Fisher –Exact test ile değerlendirildi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Toplam 107 hastanın genel ortalama değerlerine bakıldığında hs-CRP 2.48 ± 1.86 mg/L ,bakır 16.4 ± 3.3 mg/dl ve İMK 0.78 ± 0.37 mm olarak bulundu.(Tablo 1)

Tablo 1: Genel ortalama değerler

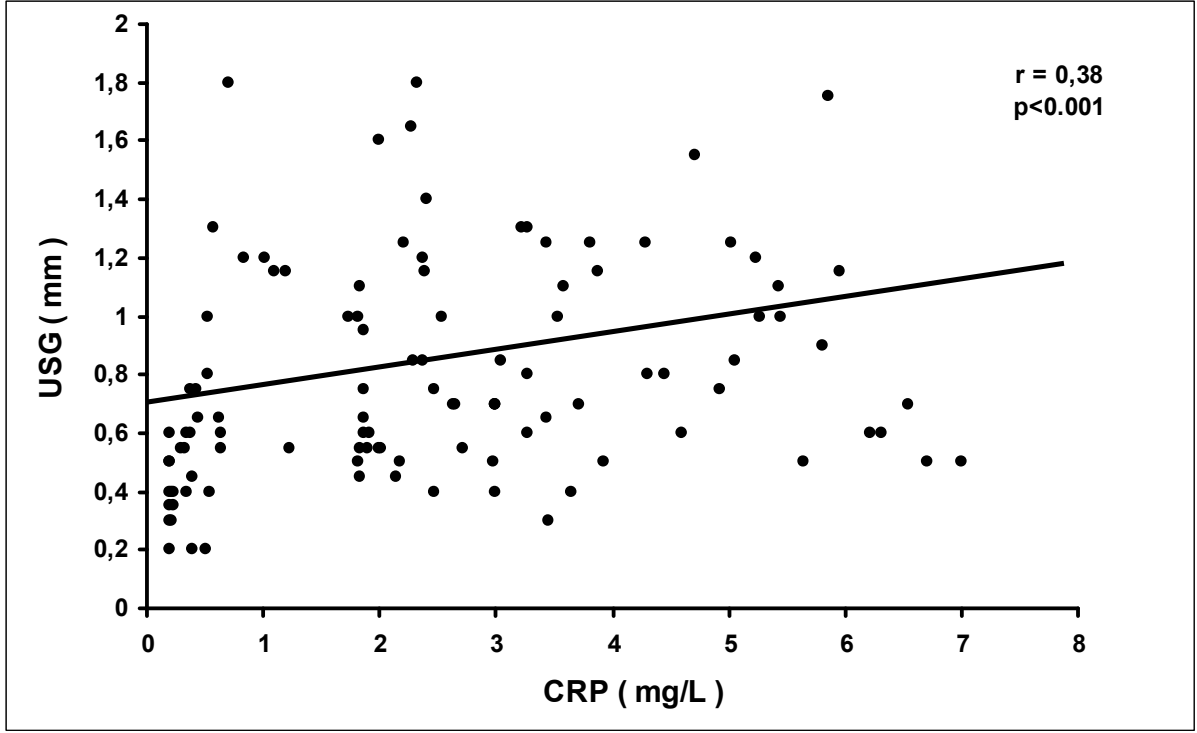
	Ort.(medium)	Ortanca(median)	Std. Sap
CRP (mg/L)	2.481	2.270	1.861
BAKIR(mg/dl)	16.43	16.00	3.363
USG (mm)	0.789	0.700	0.371

Grup 1 deki hastaların hs-CRP 3.11 ± 1.73 mg/L , bakır 17.35 ± 3.40 mg/dl , USG 1.049 ± 0.339 mm ; Grup 2 de hs –CRP 1.695 ± 1.640 ,bakır 15.21 ± 2.912 mg /dl ,USG 0.50 ± 0.15 mm olarak bulundu (Tablo 2)

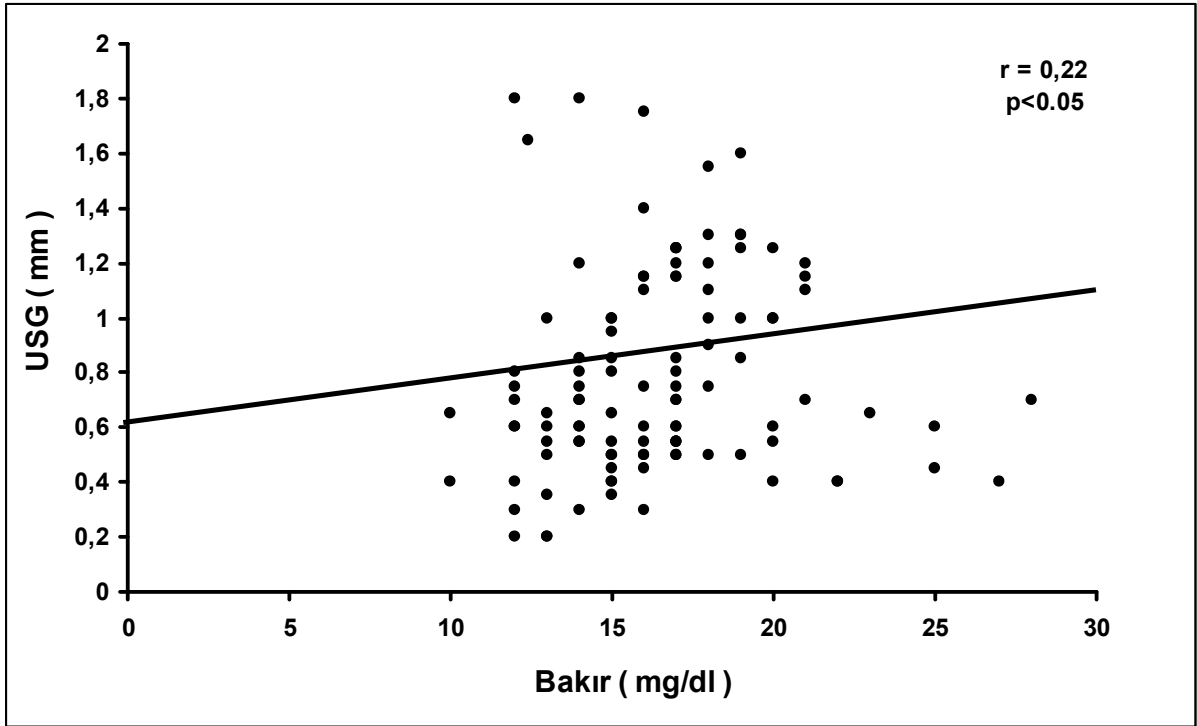
Tablo 2 : Gruplara göre ortalama değerler

	Grup 1			Grup 2		
	Ort.	Ortanca	Std. Sap.	Ort.	Ortanca	Std. Sap.
CRP (mg/L)	3.116	2.999	1.736	1.640	0.640	1.695
BAKIR (mg/dl)	17.350	17.000	3.409	15.217	15.000	2.912
USG (mm)	1.004	1.000	0.339	0.503	0.500	0.155

Bu değerler kullanılarak yapılan Mann-Whitney U testinde USG ,bakır, CRP değerleri Grup 1 deki hastalarda Grup 2 ye oranla anlamlı olarak yüksek bulundu ($P < 0.001$) Spearman korelasyon analizi ile USG ile CRP ve bakır arasındaki ilişki değerlendirildi. USG ile CRP ve bakırın korele olduğu görüldü.(sırası ile $p < 0.001$ ve $p < 0.05$) (Grafik 1-2)

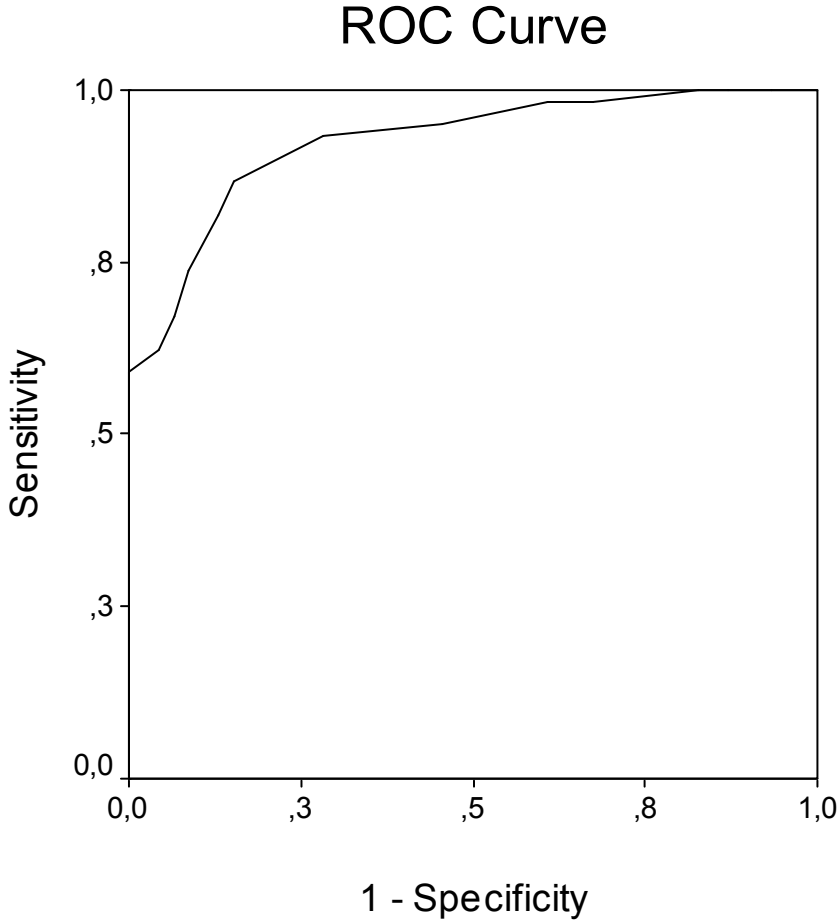


Grafik 1:USG ve CRP arasındaki ilişki



Grafik 2 : USG Bakır arasındaki ilişki

ROC analizi yapılarak USG değerlerindeki en uygun spesifite ve sensitivitenin olduğu kestirim noktası 0.625 mm olarak bulundu. Bu değer anlamlı idi ($p < 0.001$). Grup 1 deki hastalarda USG nin 0.625 in üzerinde olması Grup 2 ye oranla 36.9 kat yüksekti.



Şekil 1: ROC eğrisi

USG değeri 0.625 ve altında olan hastalarda CRP 1.91 ± 1.97 mg/L , bakır 16.08 ± 3.67 mg/dl ;USG değeri 0.625 üstünde olan hastalarda CRP 2.92 ± 1.65 mg/L , bakır 16.70 ± 3.10 mg/dl olarak bulundu. (Tablo 3)

Tablo 3 : USG kestirim noktasına göre CRP ve Cu değerleri

USG(mm)	≤0.625			>6.25		
	Ort.	Ortanca	Std. Sap.	Ort.	Ortanca	Std. Sap.
CRP (mg/L)	1.91	1.810	1.972	2.92	2.645	1.651
BAKIR (mg/dl)	16.08	15.0	3.670	16.706	17.000	3.105

Kestirim noktaları göz önüne alınarak Cu ile USG değerleri Fischer –Exact testi ile değerlendirildi. Ancak Cu ile USG değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Sonucun bu şekilde çıkmasında bakırın kestirim noktasına göre sadece 4 hastada yüksek olmasının etkili olduğu düşündük.

Kestirim noktası göz önüne alınarak CRP ile USG değerleri Many-Whitney testi ile karşılaştırıldığında CRP değerleri ile USG değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.001$).

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda Doppler USG ile ölçülen İMK değerleri ile bakır ve hs-CRP arasındaki ilişki değerlendirildi.

Doppler USG arterin lümen çapını değerlendirmede, İMK ölçümünde ve plak gelişiminin takibinde kolaylık sağlar.

İntima media kalınlığı erken karotid aterosklerozun belirtecidir. Cross-sectional çalışmalar İMK'nin kardiovasküler risk faktörleri ile güçlü bağlantısı olduğunu göstermiştir.(67,68) Non invaziv olarak USG ile ölçülebilir.

Lynne E. ve arkadaşları 438 olguluk çalışmalarında, bilgisayarlı tomografi ile kalsifiye arteriyel plakları ve RDUS ile İMK'yı tetkik etmiş, karotis arterlerdeki kalsifiye plakların subklinik aterosklerozla ilişkili olup aterosklerozun bir markeri olabileceğini belirtmişlerdir (69.)

Michiel L. Bots ve arkadaşlarının 600 kadın 388 erkek hasta üzerinde yaptıkları Rotterdam çalışmasında İMK daki artışın Karotis arterdeki aterosklerozun artış ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. (70)

Satoki Homma ve arkadaşlarının 21-105 yaş arası 319 (154 erkek, 165 kadın) sağlıklı bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada 7. ve 8. dekattaki bireylerde İMK ve plak gelişim prevalansı arasında sıkı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. (71)

Stefan Rosfors ve arkadaşlarının yaş ortalaması 67 olan 182 hastada yaptıkları çalışmada İMK'nin yaş ,erkek cinsiyet, Karotid bifurkasyondaki stenoz veya plak oluşumu ile korele olduğunu bulmuşlardır. (72)

Georgios Tsivgouilis ve arkadaşlarının 238 hastada yaptıkları çalışmada İMK artışının stroke gelişimi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Hastaların ortalama 28.9 ay

sonraki takiplerinde 27 recurren iskemi vakası tespit etmişler ve bunların IMK larının %95 inde 1.01 mm nin üzerinde olduğunu görmüşlerdir. (73).

Biz yaptığımız çalışmada IMK değerlerinin risk grubu (Grup1) hastalarda anlamlı oranda ($p<0.001$) yüksek olduğunu bulduk.

Karotid aterosklerozda LDL oksidasyonun belirleyici rol oynadığı bilinmektedir. Bakır iyonları LDL oksidasyonu için gerekli serbest radikal oluşumunda katalizör rolü oynayabilir. Oksidasyon sonucu oluşan Malondialdehid (MDA) oksidasyon derecesinin tayini için kullanılabilir

Toplan Semlin ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada dietle bakır verdikleri grupta MDA düzeylerinin kontrol grubuna oranla yüksek olduğunu bulmuşlardır. ($p<0.05$) (74)

Iskra M ve arkadaşları yaptıkları çalışmada endarterektomi materyali ve anevrizma duvarını üzerindeki bakır , çinko, kalsiyum ve magnezyum miktarını araştırmışlar ve sonuçta bakır ,kalsiyum,çinko,magnezyum düzeylerini plakta ; anevrizma duvarı ve plağı takip eden endotelden daha yüksek bulmuşlardır. (75)

Roberto Chiesa ve arkadaşlarının karotid endarterektomi yapılan 94 hastanın karotid plaklarında yaptıkları çalışmada Cu ile oxidize olmuş LDL düzeyi ile Karotis stenoz derecesinin sıklıkla korele olduğunu bulmuşlardır. (76)

Lodge J.K. ve arkadaşlarının 1H-NMR spectroscopy ile yaptıkları çalışmada Cu ın LDL oksidasyonunu indüklediğini bulmuşlardır. (77)

Çolpan E. ve arkadaşlarının 20 karotid stenozlu hastada yaptıkları çalışmada karotid stenozu ile Klamidya Pnömoniya enfeksiyonunun ilişkili olduğunu bulmuşlardır. (78)

Benzer F ve arkadaşlarının 15 Klamidiozisli hasta ve 15 kontrol grubundan oluşan

çalışmasında, Klamidiozisli hastalardaki Cu oranını kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır.(79).

Biz yaptığımız çalışmada risk grubu (Grup1) olan hastalarda Cu düzeyinin kontrol grubuna (Grup 2) göre daha yüksek olduğunu ($p<0.001$) , aynı zamanda bakır düzeylerinin İMK ile anlamlı ölçüde korele olduğunu bulduk. ($p<0.05$) Ancak İMK kestirim noktası göz önüne alınarak yapılan karşılaştırmada İMK ile bakır arasında anlamlı bir ilişki çıkmadı. Sonucun bu şekilde çıkmasında çalışma grubundaki hastalardan çok az bir kısmının kestirim noktasının üst sınırında bakır değerlerine sahip olmasının etken olduğunu düşünüyoruz. Daha geniş hasta gruplarında atomik absorpsiyon yöntemi ile intra eritrositer bakır bakılarak daha anlamlı sonuçlara ulaşılabiceği kanaatindeyiz.

Pek çok çalışmada inflamasyonun ateroskleroz ile olan birlikteliği gösterilmiştir ve düşük seviyedeki CRP nin kronik iflamasyonla olan ilişkisi bilinmektedir. CRP düzeylerinin artışı yüksek ateroskleroz insidansı plak rüptürü ve trombozis riski ile birlikte dir. (80)

Thomas j. Wang ve arkadaşları Framingham Heart Study çalışmasına katılan 3173 hastanın CRP ve İMK değerlerine 4 yıl sonra tekrar baktıklarında kadın ve erkeklerde CRP nin İMK değerleri ile orantılı olarak arttığını ortaya koymuşlardır.(81)

Martin Schillinger ve arkadaşları 1268 hastanın CRP ve Doppler USG değerlerini ölçmüş ve 6-9 ay sonra tekrar Doppler USG ve CRP ölçümü yapmışlar ; bunlardan 103 tanesinin Karotid aterosklerozunda progresyon kaydetmişlerdir. Aynı hastaların önceki ve sonraki CRP düzeyleri karşılaştırıldığında sıklıkla progresif ateroskleroz ile ilişkili olduğunu görmüşlerdir. (82)

Jerzy Krupinski ve arkadaşları 38 hastanın karotid plaklarını 3 gruba ayırmış ; (ulsere nonkomplike, fibroz , ülsere komplike) plak üzerinde h-CRP m-RNA düzeyleri bakılmış

sonuçta ülsere nonkomplike plaklarda h-CRP düzeylerinin daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. (83)

Beatriz Alvarez Garcia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Karotis stenozu olan 62 hastanın operasyondan 48 saat önce h-CRP düzeylerine baktılar. Operasyon sonrası plakları histopatolojik olarak unstabil ve stabil plak olarak 2 gruba ayırdılar. Bu iki grubun h-CRP düzeylerini karşılaştırdıklarında h-CRP düzeylerinin unstabil plağı olan hastalarda daha yüksek olduğunu buldular. (84)

K. Rerkasem ve arkadaşları elektif şartlarda karotid endarterektomi yapılan 137 hasta üzerinde çalışma yaptılar. Hastaları semptomatik ve asemptomatik olmak üzere 2 gruba ayırdılar. Hastaların cerrahiden 6 hafta önce inflamatuvar markerlarına baktılar. Sonuçta h-CRP nin semptomatik grupta daha yüksek olduğunu buldular. (85)

Shinji Makita ve arkadaşları 2056 kişilik grupta yaptıkları çalışmada; h-CRP ve IMK değerlerini ölçmüşler ve IMK değerlerinin h-CRP ile korele olarak sıklıkla arttığını görmüşlerdir. (86)

Oliver Schlager ve arkadaşları 1065 hastanın önce bazal Doppler USG ve h-CRP değerlerini aldılar. 6-9 ay sonra hastaların h-CRP ve Doppler USG değerlerine tekrar baktılar. Sonuçta h-CRP düzeylerinin progressive karotid stenozu olan hastalarda sıklıkla arttığını buldular.(87)

Bizim yaptığımız çalışmada risk grubunda (Grup 1) h-CRP düzeyleri yüksek bulundu.($p<0.001$) Aynı zamanda h-CRP ile Doppler USG düzeyleri anlamlı olarak korele idi ($p<0.001$) IMK kestirim noktası olan 0.625 mm değerinin altında ve üstünde olan hastaların h-CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki ortaya çıkmıştır.($p<0.001$)

7. SONUÇ

Aterosklerozda ilk rastlanan bulgu intimada yağlı çizgilenmedir. Sonunda media tabakası intima tabakasını da içine alacak şekilde genişler. Karotid stenozunda non invaziv bir yöntem olan Doppler USG ile IMK ölçülerek hastanın takibi yapılabilir. Çalışmamızda ROC analizi kullanılarak IMK değerlerinin kestirim noktası 0.625 mm olarak bulduk. Risk grubundaki hastaların IMK değerlerinin 0.625 mm den fazla olması ihtimalinin kontrol grubuna göre 36.5 kat fazla olduğu gördük. Aynı zamanda risk grubunda IMK değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. ($p<0.001$)

CRP değerleri enflamasyonun non spesifik bir belirtecidir. Aterosklerozda enflamasyonun etkin olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda h-CRP değerlerini risk grubunda kontrol grubuna oranla yüksek bulduk. ($p<0.001$) Doppler USG ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak korele olduğu gördük. ($p<0.001$) IMK kestirim noktası olan 0.625 mm değerlerine göre CRP düzeyleri karşılaştırıldığında yine anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik. ($p<0.001$)

Bakır değişik kaynaklarda enflamasyonun belirteci olarak gösterilmektedir. Aynı zamanda LDL oksidasyonunda da rol oynayarak ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Çalışmamızda Cu düzeylerini risk grubunda (Grup 1) kontrol grubuna (Grup 2) göre anlamlı ölçüde yüksek bulduk ($p<0.001$). Cu düzeyleri ile IMK değerleri karşılaştırıldığında birbirleri ile ilişkili olduğunu gördük. ($p<0.05$). Ancak IMK kestirim noktasına göre karşılaştırma yapıldığında anlamlı bir sonuç bulamadık. Çalışmanın daha geniş gruplarda intraeritrositer bakır ölçümleri yapılarak daha anlamlı sonuçlar elde edileceği kanatındeyiz.

8.ÖZET

KAROTİS STENOZU İLE hs- CRP VE

BAKIR DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ

Bu çalışmadaki amacımız hs-CRP ve bakırın karotid stenoz ile olan ilişkisini araştırmaktır . Bu amaçla polikliniğe başvuran 81 K 26 E toplam 107 hastanın serum bakır CRP düzeylerine bakarak Doppler USG ile IMK ölçümlerini yaptık. Elimizdeki verilerin istatistiğini SPSS paket program ile değerlendirdiğimizde bakır ve CRP değerlerinin IMK ile ilişkili olduğunu gördük. (sırası ile $p<0.05$ ve $p<0.001$) IMK kestirim noktasını ROC analizi ile 0.625 mm olarak belirledik. Kestirim noktasına göre yapılan değerlendirmede IMK değerlerinin CRP ölçümleri ile ilişkili ($p<0.001$) bakır ölçümleri ile ilişkisiz olduğunu gördük.

ANAHTAR KELİMELELER: Bakır ,CRP ,Doppler USG, IMK , Karotid stenoz

9. SUMMARY

THE RELATION BETWEEN CAROTIS STENOSIS AND hs-CRP AND COPPER LEVELS

The aim of this study is to investigate relationship between hs-CRP and Cu levels and carotid stenosis. We studied 107 out patients ([81 women, 26 men) within whom serum CRP levels were measured and IMT measurements were done by Doppler USG. The statistical analyses of the data was performed by SPSS program. Cu and CRP levels and IMT values were found to be statistically significant ($p < 0.05$ and $p < 0.001$ respectively). IMT odds ratio was found to be 0.625 mm (by ROC analyses). IMT values were found to be in correlation with CRP levels, but not with Cu levels.

KEY WORDS : Carotid stenosis CRP , Copper, Doppler US, IMT ,

10.KAYNAKLAR

- 1- Rumack C M , Wilson S R ,Charboneau J W. Diagnostic Ultrasound . Second Edition, New York: Mosby, 1998; 885-916
- 2- Berkow R, Fletcher A J , Chir B. The Merck Manual of Diagnosis a Therapy . Sixteenth Edition, Rahway, N. J. : Merck Research Laboratories, 1992;406-414.
- 3- Gonzales FC , Doan T H, Han S S, et all. Vascular Imaging : Angiography and the New Modalites. Extracranial Vascular Angiography. Radiologic Clinics of North America. 1986; 24: 419-451. Antonella L, Luigi MB, et al. Inflammation as a Possible link between Coronary and Carotid Plaque Instability. Circulation. 2004; 109: 3158-3164.
- 4- Antonella L, Luigi MB, et al. Inflammation as a Possible link between Coronary and Carotid Plaque Instability. Circulation. 2004; 109: 3158- 3164.
- 5- Taveras JM: Brain Vascular Disorders. In; Neuroradiology Third Edition 1996; 401-570.
- 6- Pasterkamp G, Schoneveld AH , van der Wal AC, Hijnen DJ, van Wolveren WJ, Plomp S, Tepen HL, Borst C. Inflammation of atherosclerotic cap and shoulder of the plaque is a common and locally observed feature in unruptured plaques of femoral and coronary arteries Arterioscler Thromb and Vasc Biol. 1999;19:54-58.
- 7- Jander S, Sitzer M, Schumann R. Inflammation in high-grade carotis stenosis: a possible role for macrofages and T cells in plague destabilization Stroke. 1998; 29: 1625-1630.
- 8- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ. Inflammation , aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997; 336: 973-979.
- 9- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin Therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl Med. 2001; 344: 1959-1965.
- 10- Lodge JK, Sadler PJ, Kus ML, Winyard PG. Biochimica at biophysica acta1995 May 17;1256(2):130-40

- 11- Kayalı H. İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı, İstanbul: Taş Matbaası, 1984;106-144.
- 12- Sadler T. W. Langman's Medical Embryology. Sixth Edition, London, Williams-Wilkins, 1990; 206-216.
- 13- Zwiebel WJ. Introduction to Vascular Ultrasonography. Forth Edition, Philadelphia: W.B. Saunders 2000; 113-165.
- 14- Wolf K J , Fobbe F. Color Duplex Sonography . First Edition, New York: Theime Medical Publishers, 1995; 45-66.
- 15- Rumack C M , Wilson S R ,Charboneau J W. Diagnostic Ultrasound .Second Edition, New York: Mosby, 1998; 885-916
- 16- Bozbuğa M. Nöroşirurji el kitabı Nobel tıp kitabevleri 1.baskı, İstanbul 1996;110
- 17- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002; 505: 1135-1143.
- 18- Graves DRR, Gordon S. Immunity, Atherosclerosis and Cardiovascular disease. Trends Immunol. 2001; 505: 180-181.
- 19- Xia Y, Chen S, Wang Y ET et al. Mechanism of Transcription Supression of IL-1alpha, IL-1beta and TNF alpha in fibroblasts. Mol Cell Biol. 1999; 19: 7688-7696.
- 20- Mahley RW; Aterosklerozun hücresel ve moleküler biyolojisi.1993
- 21- Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. N Engl J Med. 1999; 343:
- 22- Beneficial effects of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 1991;325:445-453.
- 23- Meissner I, Whisnat JP, Khanderia BK. Prevalance of potential risk factors for stroke asseded by transoesophageal EKO and carotid US. The SPARC Study. Mayo Clin. Proc. 1999: 30-862-869

- 24- Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker N, Nicoladies AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro C, Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors. The British Regional Heart Study, *Stroke*, 1999; 30: 841-850
- 25- Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Ultrasonic Evaluation of Early Carotid Atherosclerosis. *Stroke*. 1990; 21; 1567-1572
- 26- Pujia A, Ruba R, Spencer MP. Prevalence of extracranial carotid artery disease detectable by Echa-Doppler in elderly population. *Stroke* 1992; 23; 818-822
- 27- Thu CZ, Norris JW, Role of carotid stenosis in ischemic stroke. *Stroke* 1990; 21; 1131-1134
- 28- Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'leary DH. et. al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in Framingham Study; 1994; 44; 1446-1050
- 29- Sterifler JY, Elisaziw M, Benavente OR. The risk of stroke in patients with first ever retinal ex hemispheric TIA. *Arch. Neur.* 1995; 52; 246-249
- 30- Zhu CZ, Norris JW. Role of carotid stenosis in ischemic stroke. *Stroke* 21(8): 1131-1134, 1990.
- 31- Gomez CR: Carotid plaque morphology and risk for stroke *Stroke* 24:25-29 ,1989
- 32- Hougaku H, Matsumoto M, Handa N, Maeda H, Itoh T, Tsukamoto Y, Kamata T. Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 25: 566-70, 1994.
- 33- Moore WS, Hall AD, Francisco S. Importance of emboli from carotid bifurcation in pathogenesis of cerebral ischemic attacks. *Arch Surg.* 101(12): 703-16, 1970.
- 34- Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Tron A, Lannertz H, Minale C. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol.* 26: 759-65, 1989.
- 35- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. For the MRFIT Research Group: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.

- 36-** International Lipid Information Bureau. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice: Blood Lipids and Coronary Heart Disease. 2nd edn. New York, International Lipid Information Bureau, 2000.
- 37-** Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.
- 38-** Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 1997; 47: 426-430.
- 39-** Rifai N. Hs-CRP in the primary prevention of cardiovascular disease: a new utility for an old protein. *The Fats of Life.AACC LVD Newsletter* 2001; XV:1.
- 40-** Erren M, Reinecke H, Junker R, et al: Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2355-2363.
- 41-** Fichtlschere S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000-1006.
- 42-** Sesso HD; Buring JE; Rifai N; Blake GJ; Gaziano JM; Ridker PM C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290 (22): 2945-51.
- 43-** Ridker PM; Buring JE; Cook NR; Rifai N C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107 (3): 391-7.
- 44-** Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999; 100: 793-798.

- 45-** Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Long term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999; 100: 230-235.
- 46-** Eisenger MJ. Hepatic copper metabolism. In Zakim D, Boyer TD *Hepatology A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia, WB Saunders, pp.554-563, 1996
- 47-** Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, 338: 482-488, 1997
- 48-** Cuthbert JA. Wilson's disease : update of a systemic disorder with protean manifestations. *Gastroenterol Clin North Am*, 27: 655-681, 1998
- 49-** Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, et al. Aceruloplasminemia: Molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci* ; 92: 2539-2543, 1995
- 50-** Danks DM. Disorders of copper transport. In Scriver CR, Beaudet AL; Sly WS, et al (eds) : *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 7. ed. New York, McGraw-Hill, pp: 2211-2236, 1996
- 51-** Grand RJ, Plaskow RG. Wilson's disease. In Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Watkins JB (eds) *Pediatric Gastrointestinal Disease* 2. ed. St. Louis, Mosby. Pp: 1233-1246, 1996
- 52-** Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity oxygen radicals transition metals and disease. *Biochem J*. 1984; 219: 1-14.
- 53-** Hochstein P, Kumar KS, Forman SJ. Lipid Peroxidation and the cytotoxicity of copper. *Ann NY Acad Sci*. 1980; 355: 240-248.
- 54-** Britton RS. Metal induced hepatotoxicity. *Semin Liver Dis*. 1996; 16: 3-12.
- 55-** Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress and antioxidant nutrients *Toxicology*. 2003; 189: 147- 163.
- 56-** Cerebrovascular Disease. In; Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). *Principles of Neurology* . 6th ed. USA: Mc Graw Hill Co, 1997; ch. 34: 777-873.

- 57-**Erden İ. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri. Ankara: Özkan Matbaası, 1991; 11: 352-366.
- 58-**Özcan H, Aytaç S. Karotis ve Vertebral Arter Renkli Doppler Ultrasonografi. 17.Türk Radyoloji Kongresi. İstanbul: İst. Üniv., 2000 ; 49-65
- 59-**Tuncel E. Klinik Radyoloji. 1.Baskı, Bursa: Güneş-Nobel Kitabevleri 1994: 83-87
- 60-**Middleton DW, Melson LG. The carotid Ghost A Color Doppler Ultrasound Duplication Artifact. J Ultrasound Med. 1999; 9: 487-493.
- 61-**Tuncel E. Klinik Radyoloji. 1.Baskı, Bursa: Güneş-Nobel Kitabevleri 1994: 83-87.
- 62-**Bluth EI, Arger HP, Benson BC. et al. Ultrasound. A practical Approach to Clinical problems. New York: Theime, 2000; 523-53
- 63-**Withers EC, Gosink BB, Keightley MA. et al. Duplex Carotid Sonography. Peak systolic Velocity in Quantifying Internal carotid artery Stenosis. J Ultrasound med. 1990; 9: 345-348.
- 64-**Withers EC, Gosink BB, Keightley MA. et al. Duplex Carotid Sonography. Peak systolic Velocity in Quantifying Internal carotid artery Stenosis. J Ultrasound med. 1990; 9: 345-348.
- 65-**Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, et al. Impaired Cerebral Vasoreactivity and Risk of stroke in Patients With Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. JAMA. 2000; 283: 2122 -2127.
- 66-**Polak FJ, Kalina P, Donaldson CM. et al. Carotid Endarterectomy: Preoperative Evaluation of Candidates with Combined Doppler Sonography and Angiography. Radiology. 1993; 186: 333-338.
- 67-** Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: -associations with cardiovascular risk factors in the ARIC Study. Am Epidemiol. 1991;134:250–256.
- 68-** Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. J Intern Med. 1991;229:225–231.

- 69- Lynne EW, Carl DL, et al. Race-specific Relationships between Coronary and Carotid Artery Calcification and Carotid Intimal Medial Thickness. *Stroke*. 2004; 35: 97.
- 70- Michiel L Bots, A. Hofman. Common Carotid Intima-Media Thickness as an Indicator of Atherosclerosis at Other Sites of the Carotid Artery The Rotterdam Study. *Ann Epidemiol* 1996;6:147-153.
- 71- Satoki Homma, Nobuyoshi Hirose, Hiroyuki Ishida, Goro Akari. Carotid Plaque and Intima-Media Thickness Assessed by B-Mode Ultrasonography in Subjects Ranging From Young Adults to Centenarians. *Stroke*. 2001;32:830-835.
- 72- Stefan Rosfors, Staffan Hallerstrom, Kerstin Jensen, Maria Zetterling, Christian Carlström. Relationship Between Intima-Media Thickness in the Common Carotid Artery and Atherosclerosis in the Carotid Bifurcation *Stroke*. 1998;29:1378-1382.)
- 73- Georgios Tsivgoulis, Konstantinos Vemmos, Christos Papamichael, Konstantinos Spengos. Common Carotid Artery Intima-Media Thickness and the Risk of Stroke Recurrence *Stroke*. 2006; 37:1913-1916.
- 74- Toplan S, Darıyerli N, Özçelik D, Akyolcu Sıçanlarda deneysel bakır uygulamasının oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkileri. *Cerrahpaşa J Med* 2003; 34: 185-187.
- 75- Iskra M. ,Patelski J. , Majewski W. Relationship of calcium, magnesium, zinc and copper concentrations in the arterial wall and serum in atherosclerosis obliterans and aneurysm. *Journal of Trace Element Medical Biology* . 1997 Dec;11(4):248-52
- 76- Roberto Chiesa, Germano Melissano, Renata Castellano, Domenico Astore, Enrico Maria Marone, Adalberto Grossi, Elena Maggi, Giorgio Finardi, Andrea Casasco. In Search of Biological Markers of High-Risk Carotid Artery Atherosclerotic Plaque: Enhanced LDL Oxidation. *Annual Vasc Surg* 1998;12:1-9.
- 77-Lodge JK , Sadler PJ ,Kus ML , Winyard PG Copper-induced LDL peroxidation investigated by 1H-NMR spectroscopy. *Biochimica et Biophysica Acta* 1995 May 17;1256(2):130-40

- 78-** Mustafa Efkan Colpan, Ayhan Attar, Aylin Colpan , Ceren Karahan , Selda Seckin, Mustafa Fevzi Sargon , Nihat Egemen ,, Chlamydia pneumoniae infection related atherosclerotic clinical variables on carotid stenosis. *Journal of Clinical Neuroscience* (2004) 11(4), 389–394
- 79-** Benzer F ,Kılıç A Klamidiozisli insanlarda serbest radikal hasarı ile geçiş metalllerinden Fe ve Cu arasındaki ilişkiler . *Fırat üniversitesi sağlk bilimleri dergisi* 2006 ,20(1),9-13
- 80-** Kuller LH, Tracy RP. The role of inflammation in cardiovascular disease. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 2000;20:901.
- 81-** Thomas J. Wang, Byung-Ho Nam, Peter W.F. Wilson, Philip A. Wolf, Daniel Levy Joseph F. Polak, Ralph B. D’Agostino and Christopher J. O’Donnell Association of CRP With Carotid Atherosclerosis in Men and Women: The Framingham Heart Study *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22;1662-1667
- 82-** Martin Schillinger, Markus Exner, Wolfgang Mlekusch, Schila Sabeti, Jasmin Amighi, Robert Nikowitsch , Ewald Timmel ,Bernhard Kickinger , Christoph Minar, Matthias Pones, Wolfgang Lalouschek, Helmut Rumpold, Gerald Maurer, Oswald Wagner, Erich Minar, Inflammation and Carotid Artery Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS) *Circulation* 2005;111:2203-2209
- 83-** Jerzy Krupinski, Marta Miguel Turu, Jose Martinez-Gonzalez, Ana Carvajal, Josep Oriol Juan-Babot; Elena Iborra, Mark Slevin, Francisco Rubio, Lina Badimon, Endogenous Expression of C-Reactive Protein Is Increased in Active (Ulcerated Noncomplicated) Human Carotid Artery Plaques *Stroke*, 2006;37:1200-1204.)
- 84-** Beatriz Alvarez Garcia, Carmen Ruiz, Pilar Chacon, Jose Alvarez Sabin, Manuel Matas . High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: Risk marker for unstable carotid plaque *J Vasculer Surgery* 2003;38:1018-24
- 85-** K. Rerkasem , C. P. Shearman , J. A. Williams , G. E. Morris , M. J. Phillips , P. C. Calder , R. F. Grimble . C-reactive Protein is Elevated in Symptomatic Compare with Asymptomatic Patients with Carotid Artery Disease *Eur J Vasc Endovasc Surg* Vol 23, June 2002

- 86-** Shinji Makita , Motoyuki Nakamura , Katsuhiko Hiramori. The Association of C-Reactive Protein Levels With Carotid Intima-Media Complex Thickness and Plaque Formation in the General Population. *Stroke*. 2005;36:2138-2142.
- 87-** Oliver Schlager , Markus Exner , Wolfgang Mlekusch , Schila Sabeti , Jasmin Amighi , Petra Dick , Oswald Wagner , Renate Koppensteiner , Erich Minar , Martin Schillinger , C-Reactive Protein Predicts Future Cardiovascular Events in Patients With Carotid Stenosis *Stroke*. 2007;38:1263-1268
- 88--** Roman MJ, Naqvi TZ, Gadrin JM, Gehard-Herman M, Jaff M, Mohler E, American Society of Echocardiography, Society for Vascular Medicine and Biology. American society of echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the american society of echocardiography and the society for vascular medicine and biology. *Vascular Medicine* 2006; 11: 201-211.