



T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KAROTİS ENDARTEREKTOMİ YAPILAN SEMPTOMATİK HASTALARIN
KAROTİS PLAĞINDA CMV-DNA GÖSTERİLMESİ VE KAROTİS STENOZU İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. METİN ONUR BEYAZ

TEZ DANIŞMANI:

PROF.DR.ONUR SELÇUK GÖKSEL

İSTANBUL 2017

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen çok değerli hocalarım Prof. Dr.Ufuk Alpagut, Prof. Dr. Emin Tireli, Prof. Dr. Türkan Tansel, Prof.Dr.Nilgün Bozboğa, Prof.Dr.İhsan Bakır, Prof.Dr.Murat Başaran'a

Eğitim hayatıma katkıları yanında idari konularda bilgi,beceri ve tecrübelerini bizlere aktarıp gelişimime yön veren Prof.Dr. Enver Dayıoğlu'na

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yön veren ve hem bilimsel hem de cerrahi gelişimimde inkar edilemez katkıları olan Doç. Dr. Ömer Ali Sayın ve Doç. Dr. Murat Uğurlucan'a,

Tezimin hazırlık aşamalarında bilgileriyle bana ışık tutan çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Onur Selçuk Göksel 'e

Uzmanlık eğitiminde bana destek olan, Kalp ve Damar Cerrahisinin tüm hemşire ve personeline, poliklinikte çalışmalarımıza yardımcı olan hemşirelerimize ve sekreter arkadaşlarımıza,

Uzmanlık eğitimim sırasında, birlikte aynı sıkıntılara karşı mücadele ettiğimiz asistan arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlık aşamalarında bana içtenlikle yardımcı olan Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Dr. Mustafa Önel ve Prof.Dr.Ali Ağaçfıdan'a

Hayatımın her anında benim yanımda olan desteklerini benden esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime ...

Herzaman her koşulda yanımda olan ve hem okul yıllarımda hemde asistanlık yıllarımda mutlak desteği ile yanımda olan değerli eşim Dr.Gizem Kaynar Beyaz'a ve herşeyim canım oğlum Gurur Ata'ya

Teşekkür ederim.

II. İÇİNDEKİLER.

I. TEŞEKKÜR	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. TABLOLAR LİSTESİ	III
IV. ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
V. SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	V
VI. ÖZET	VI
VII. ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. ATROSKLEROZ	5
2.2. KAROTİS ARTER HASTALIĞI	8
2.2.1. TARİHÇE	8
2.2.2. ANATOMİ	8
2.2.3. EPİDEMİYOLOJİ	15
2.2.4. ETİYOLOJİ	15
2.2.5. KLİNİK	16
2.2.6. TANI YÖNTEMLERİ	17
2.2.7. TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	48

III. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Doppler Ultrasonografi ile karotis arter stenozunun derecelendirilmesinde (%) hız kriterleri

Tablo 2.2:İnternal karotis arter darlığında NASCET ve ESCT ölçümleri arasındaki farklar

Tablo 2.3: KEA sonrası en sık görülen sinir hasarı oranları.

Tablo 4.1: Karotis arter stenozunda demografik Özelliklere İlişkin Dağılımlar

Tablo 4.2: CMV (DNA) Pozitifliği ile Cinsiyet, Yaş ve Komorbiditeler Arasındaki İlişki

Tablo 4.3: Bilateral Karotis Darlığının Mevcudiyetine Göre CMV DNA Pozitifliği Oranları

Tablo 4.4: Bilateral Karotis Darlığı ile Cinsiyet, Yaş ve Komorbiditeler Arasındaki İlişki

Tablo 4.5 :Cinsiyet , CMV(DNA), Bilateral Karotis Darlığı ve Komorbidite Varlığına Göre Yaş Ortalamaları

Tablo 4.6: Cinsiyet , CMV(DNA), Bilateral Karotis Darlığı ve Komorbidite Varlığına Göre Hastalardan Alınan Örnek Miktarlarını Karşılaştırılması

IV. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Santral sinir sistemi arteryel dolaşımı.Willis poligonu

Şekil 2.2: İnternal karotis arter dalları

Şekil 4.1:DM Varlığına Göre CMV(DNA) Dağılımı

Şekil 4.2: Hipertansiyon Mevcudiyetine Göre CMV (DNA) Oranları

Şekil 4.3 Bilateral Karotis Darlığının Mevcudiyetine göre Göre CMV DNA Pozitifliği Oranlarını Gösteren Grafik

Şekil 4.4: Hiperlipidemi Varlığına Göre Bilateral Karotis Darlığı Mevcudiyetinin Oranları

Şekil 4.5: Hipertansiyon Varlığına Göre Yaş Ortalamalarının Eror Bar Grafiği

Şekil 4.6: Bilateral Karotis Darlığına Göre Örnek Miktarlarının Oranlarını Gösteren Boksör Torbası Grafiği

Şekil 4.7: CMV (DNA) VarlığınaGöre Örnek Miktarlarının Oranlarını Gösteren Boksör Torbası Grafiği

V. SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
AKA	: Ana Karotis Arter
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Angiografi
DSA	: Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
ECST	: Avrupa Karotis Cerrahisi Çalışması
HDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
İK	: İntermittan Klidikasyo
İKA	: İnternal Karotis Arter
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAS	: Karotis Arter Stent
KDU	: Karotis Dupleks Ultrasonografi
KEA	: Karotis Endarterektomi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
MI	: Myokard Enfarktüsü
MRA	: Magnetik Rezonans Anjiyografi
NASCET	: Kuzey Amerikan Semptomatik Karotis Endarterektomi Çalışması
TİA	:Geçici iskemik atak
ACoA	:Anterior kominikan arter
ICAM-1	: İntrasellüler Adhezyon Molekülü-1
VCAM	:Vasküler Hücresel Adhezyon Molekülü
AİCA	:Anterior İnferior Serebellar Arter
PİCA	:Posterior İnferior Serebellar Arter
ACA	:Anterior serebral arter
MCA	:Orta serebral arter
TXA'2	:Tromboksan A

VI. ÖZET:

Metin Onur BEYAZ. Karotis endarterektomi operasyonu geçiren hastalardaki karotis plaklarında CMV DNA gösterilmesi.

AMAÇ:

Ateroskleroz ve onun kardiyovasküler iskemik komplikasyonları dünya genelinde ölüm ve sakatlıkların en yaygın nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü 2010 yılında kardiyovasküler hastalıkların tüm ölümlerin %30'unun nedeni olduğunu rapor etmiştir ve 2030 yılında dünyada her yıl en az 23.3 milyon kişinin kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle kaybedileceğini tahmin etmektedir (1).

Biz çalışmamızda aterosklerozun fizyopatolojisinde yeralan kronik inflamatuvar sürecin insan vücudunda hemen her yerde yerleşim gösterebilen cytomegalovirüs ile tetiklenmesi ve karotis arter stenoz oluşturan plaklardaki CMV DNA mevcudiyetini ve etkisinin gösterilebilmesi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmaya Nisan 2017-haziran 2017 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında karotis endarterektomi operasyonu yapılan, operasyon sonrası düzenli olarak poliklinik kontrollerine gelen 36 hasta rızaları alınarak dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların %58,3'ü (n=21) erkek % 41,7 'si (n=15) kadın olmak üzere toplam 36 olgu ile yapılmıştır. %66,7'si 65 yaş ve üzeri olup , ortalama yaş 67,5±9,6 ve ortanca yaş 68'dir (minimum 42 - maksimum 85).

Çalışmaya alınan hastalardaki karotid arter plak kategorizasyonu; ek immunsüpresif durumlar hariç tutularak (malignite, kronik otoimmün hastalık , AIDS vs gibi ...) , bilateral opere olan hastalardan tek taraflı aterom plağın tercihi ve mevcut risk faktörlerinin (DM , HT ,hiperlipidemi vs) bir arada değerlendirilmesiyle yapıldı.

Gönüllü her hasta için öncelikle yaş, cinsiyet, boy, kilo verileri kaydedildi. Hastaların beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı.Hipertansiyon tanısı, diabetes mellitus tanısı, kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı, operasyon öncesinde nörolojik semptom varlığı, varsa bilateral KEA operasyonu öyküsü, sigara ve alkol kullanımı öyküsü, varsa geçirilen kardiyovasküler girişimler, aile öyküsü sorgulandı. Hastaların operasyon öncesi yapılan radyolojik görüntüleme sonuçlarından (karotis dupleks USG, BTA, MRA, DSA gibi) preoperatif karotis arter stenoz oranları kaydedildi.

Araştırmanın laboratuvar çalışmaları, İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji/ELISA ve Moleküler Biyoloji laboratuvarlarında yapıldı. Araştırmanın CMV DNA'nın PCR ile tanımlanması işlemi araştırmacı Dr. Mustafa ÖNEL tarafından gerçekleştirildi.

BULGULAR:

Çalışmamızda hastaların yaş ,cinsiyet ,sigara kullanımı ,HT,DM,kolesterol düzeyleri ve CMV DNA kütesel değerleri ve kopyalarının varlığı bakımından karşılaştırıldı.CMV DNA kütesel değerleri ve kopyalarının varlığı bakımından değerlendirilmesinde bilateral karotid stenozu ile anlamlı ilişkisi saptandı.

SONUÇ:

CMV'nin damar duvarında latent bir enfeksiyon oluşturması ve buradan reaktif olarak meydana getirdiği hasarla enflamatuvar bir sürecin oluşmasına ve ateroskleroz gelişimin başlamasına sebep olabileceğini öne süren pek çok çalışma mevcuttur. Bunun yanı sıra bu düşünce ile çelişkili sonuçlar bulan çalışmalara da rastlanmaktadır.

CMV'nin damar duvarında primer olarak aterosklerozu tetikleyici mi yoksa affiniteye bağlı olarak rastlantısal olarak mı burada bulunduğu henüz bir netlik kazanmamıştır. Bizim sonuçlarımız CMV ile ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişkiyi gösteriyor olsa da bu konu ile ilgili yeni çalışmalara gereksinim vardır. Özellikle çalışmamızda da belirttiğimiz gibi bilateral karotid arter oklüzyonlu hastalarda CMV DNA gen miktarlarının yüksek oranlarda pozitiflik göstermesi kronik inflamatuvar sürecin önemli unsurlarından olan CMV nin ateroskleroz temelinde ciddiye alınması gerektiğini düşündürmektedir.

VII.ABSTRACT

Beyaz MO , Demonstration of Cytomegalovirus in Carotid Plaques in Patients undergoing Carotid endarterectomy. İstanbul, 2017.

OBJECTIVES:

Atherosclerosis and its cardiovascular ischaemic complications are the most common causes of death and disability worldwide. The World Health Organization reported in 2010 that 30% of all deaths were due to cardiovascular diseases. In 2030, World Health Organization estimates that at least 23.3 million people will die each year due to cardiovascular disease.(1).

In this study we aimed to offer the chronic inflammatory process in atherosclerosis pathophysiology, which is triggered by cytomegalovirus which can be localized almost everywhere and to demonstrate the presence and effect of CMV DNA on plaques forming carotid artery stenosis.

MATERIALS AND METHODS

We included 36 patients who underwent carotid endarterectomy operation at Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul University Medical Faculty, Istanbul University between April 2017 and June 2017 and who regularly visited the outpatient clinic after the operation. The study cohort included %58,3 (n=21) male and %41,7 (n=15) female patients. 66,7% were 65 years old and over, mean age was $67,5 \pm 9,6$ and median age was 68 (minimum 42 - maximum 85).

In this study carotid artery plaque categorization was done with the exception of additional immunosuppressive conditions(malignancy,

Chronic autoimmune disease,AIDS etc...), Unilateral atheromatous plaque was preferred in patients who underwent bilateral carotid endarterectomy and Current risk factors(DM,HT, hyperlipidaemia etc...) were evaluated together.

Age, sex, height and weight were recorded for each voluntary patient. Patients body mass indexes (BMI) were calculated. Diagnosis of hypertension, diagnosis of diabetes mellitus, diagnosis of chronic renal failure (CRF), presence of neurological symptom before operation,if there is CEA story, use of alcohol and cigarette story, If there is present cardiovascular interventions and if there is family history were questioned.

Preoperative carotid artery stenosis rates were recorded from preoperative radiological imaging results(carotid doppler ultrasound,CTA,MRA,DSA etc).

The laboratory studies of the study were carried out in Istanbul University Medical Faculty Medical Microbiology Department Serology / ELISA and Molecular Biology laboratories. Identification of CMV DNA by PCR was carried out by the investigator Mustafa ÖNEL.

RESULTS

In our study, patients age, sex, smoking status, HT, DM, cholesterol levels and CMV DNA mass values and the presence of duplicates were compared.

Assessment of the CMV DNA mass values and the presence of duplicates revealed a significant association with bilateral carotid stenosis. There are many studies suggesting that Cytomegalovirus causes latent infection on the vessel Wall and being activated from vessel Wall and it may cause to an inflammatory process with the damage and may lead to the development of atherosclerosis.

In addition to this, there are studies that find contradictory results with this idea. It has not yet been clear whether CMV triggers atherosclerosis in vessel wall as a primary way or coincidentally due to affinity. Although our results show a significant relationship between CMV and atherosclerosis, there is a need for new work on this issue. Especially in our study, it is suggested that high levels of CMV DNA gene levels in patients with bilateral carotid artery occlusion suggest that CMV is an important component of the chronic inflammatory process of atherosclerosis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz ve onun kardiyovasküler iskemik komplikasyonları dünya genelinde ölüm ve sakatlıkların en yaygın nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü 2010 yılında kardiyovasküler hastalıkların tüm ölümlerin %30'unun nedeni olduğunu rapor etmiştir ve 2030 yılında dünyada her yıl en az 23.3 milyon kişinin kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle kaybedileceğini tahmin etmektedir (1).

Ateroskleroz intima yerleşimli fibröz bir şapka ile ateromatöz çekirdekten ibaret bir lezyondur. Lezyonun içeriğinde düz kas hücreleri, ekstraselüler matriksler, inflamatuvar hücreler, lipidler ve nekrotik artıklar vardır (2).

Aterosklerotik plaklar on yıllar boyunca yavaşça gelişir ve büyür. Stabil plaklar damarları daraltarak kronik iske mi ile ilişkili semptomlara neden olurken, stabil olmayan plaklar, akut plak rüptürü, tromboz veya embolizasyon ile ilişkili dramatik ve ölüm tehlikesi taşıyan iskemik komplikasyonlara yol açar (2).

Ateroskleroz vücudun farklı bölgelerindeki damarlarda lezyonlar oluşturarak değişik hastalıklara neden olur. Koroner arter hastalığı (KAH), karotis arter hastalığı, periferik arter hastalığının altındaki en sık sebep aterosklerozdur (3).

Karotis arter stenozu etyolojisinde ateroskleroz dışında rol alan diğer faktörler fibromusküler displazi, elongasyon sonucu king oluşumu, travmatik oklüzyon, intimal disseksiyon, inflamatuvar anjiopatidir (4).

Biz çalışmamızda aterosklerozun fizyopatolojisinde yeralan kronik inflamatuvar sürecin insan vücudunda hemen her yerde yerleşim gösterebilen cytomegalovirüs(CMV) ile tetiklenmesi ve karotis arter stenoz oluşturan plaklardaki CMV DNA mevcudiyetini ve etkisinin gösterilebilmesi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

Arterioskleroz tam olarak ''arterlerin sertleşmesi'' anlamına gelir; arter duvar kalınlaşmasını ve elastisite kaybını içeren genel bir terimdir. Farklı klinik ve patolojik sonuçları olan üç tipi bilinmektedir (2).

Arteriolskleroz: Küçük arterleri, arteriollerini etkiler ve distaldeki kan akımı yoluyla iskemik zedelenme oluşturabilir.

Mönckerg' in medyal sklerozu: Tipik olarak 50 yaş üzerindeki insanlarda musküler arterlerde kalsifik birikimlerin görülmesi ile karakterizedir. Lezyonlar damar lümenine ilerlemezler ve çoğunlukla klinik olarak önemsizdirler.

Ateroskleroz: Lapa ve sertleşme kelimelerinin Yunanca köklerinden gelmekte olup en sık görülen ve klinik olarak en önemli tiptir. Ateroskleroz, ateromlar olarak adlandırılan intimal lezyonlar ile karakterlidir. Ateromatöz plaklar, yumuşak, sarı pıhtı gibi bir yağ yumağından çekirdekler ve bunları saran fibröz şapkalardan oluşan, lümene doğru yükselti yapan lezyonlardır (2).

Ateroskleroz Risk Faktörleri Yapısal Risk Faktörleri

Genetik: Aile öyküsü arterioskleroz için en önemli bağımsız risk faktörüdür.

Yaş: Orta yaş ve sonrasında lezyonlar kritik bir eşiğe ulaşmadıkça ateroskleroz klinik olarak genellikle sessiz kalırlar.

Cinsiyet: Diğer tüm risk faktörleri eşitken, premenopozal kadınlar ateroskleroz ve sonuçlarına karşı aynı yaştaki erkeklere kıyasla nispeten korunmuş durumdadırlar (2).

Düzeltililebilir Major Risk Faktörleri

Hiperlipidemi: Hiperkolesterolemi ateroskleroz gelişimi için major bir risk faktörü olmakla birlikte diğer risk faktörlerinin yokluğunda lezyon gelişimini başlatmak için yeterlidir.

Hipertansiyon(HT): Ateroskleroz gelişimi için diğer major bir risk faktörüdür.

Sigara Kullanımı: Erkeklerde iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür ve olasılıkla aterosklerozun kadınlarda artan insidans ve şiddetini açıklamaktadır.

Diabetes Mellitus(DM): Ateroskleroz riskini dolaşımdaki kolesterolün artması ile bağlantılı olarak belirgin olarak arttırır (2).

Ek Risk Faktörleri

Yüksek sensitiviteli C reaktif protein(CRP) düzeyleri: Aterosklerotik plaklar içinde yerel olarak hücreler tarafından salgılandığında CRP, endotel hücrelerini aktive ederek adeziv özelliklerini artırır ve tromboza elverişli bir durum yaratır. Klinik önemi dolaşımdaki bir biyobelirteç olmasında yatar.

Hiperhomosisteinemi: Serum homosistein düzeyleri ile koroner arter ateroskleroza, periferik damar hastalığı, inme ve venöz trombüs koreledir.

Metabolik Sendrom: Santral obesite ile ilişkili olan bu klinik tablonun belirleyici özellikleri insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, hiperkoagülabilitate ve adipositlerden salgılanan sitokinlerin tetiklediği inflamasyona yatkın bir durumdur.

Lipoprotein(a) düzeyleri: Lipoprotein(a) düzeyleri total kolesterol veya LDL seviyelerinden bağımsız olarak koroner ve serebrovasküler hastalık riski ile koreledir.

Artmış prokoagülan düzeyleri: Trombinin aşırı aktivasyonu özellikle aterojenik olabilir (2).

Aterogenez ile ilgili tarihsel olarak iki baskın teori ortaya atılmıştır. Bir teori endotelial hasara yanıt olarak intimal hücre proliferasyonunu vurgularken, diğeri trombüslerin tekrarlayan oluşumu ve organizasyonu üzerinde odaklanmıştır.

Aterogenez konusundaki çağdaş görüş, her iki teorinin bileşenlerini bir araya getirmekte ve ek olarak, daha önce tartışılan risk faktörlerini de olaya dahil etmektedir. Zedelenmeye yanıt hipotezi denen bu model, ateroskleroza arter duvarının endotelial zedelenmeye kronik bir inflamatuvar yanıtı olarak görür. Lezyonun ilerlemesi modifiye lipoproteinler, monosit kaynaklı makrofajlar, T lenfositler ve arter duvarının hücresel elemanları arasındaki etkileşimler ile oluşur. Bu modele göre ateroskleroz aşağıdaki patojenik olaylardan kaynaklanır (2);

- Endotel hasarı ve bunun sonucunda oluşan endotelial disfonksiyonun, artmış geçirgenlik, lökosit adezyonu ve tromboza yol açması
- Damar duvarında lipoproteinlerin birikimi (LDL nin okside formları ve kolesterol kristalleri)
- Trombosit adezyonu
- Endotele monosit adezyonu, bunların intimaya göçleri, makrofajlar ve köpüksü hücrelere diferansiyasyonları
- Makrofajlarda lipit birikimi ve makrofajların inflamatuvar sitokinler salgılaması

- Aktive trombositlerden, makrofajlardan ve damar duvarı hücrelerinden salınan faktörlere bağlı olarak düz kas hücrelerinin toplanması

- Düz kas hücresi çoğalması ve ekstraselüler matriks yapım

Ateroskleroz damar cidarını daraltarak veya trombüs oluşturarak kalp (koroner arter hastalığı), beyin (iskemik inme) ve alt ekstremitte (periferik arter hastalığı) kan akımını azaltır ve klinik hastalıklara neden olur (7).

Damar cerrahları semptomatik geçici serebral iskemik ataktan, aort anevrizmasına, alt ekstremitte periferik arter hastalığına kadar çok geniş bir yelpazede aterosklerozun klinik yansımalarını tedavi etmektedirler (6).

Ateroskleroz, koroner arter hastalığı, karotis arter hastalığı ve periferik arter hastalığının altındaki en sık sebeptir. Ateroskleroz tek başına nadiren öldürücüdür. Yırtılmış (rüptür) veya aşınmış (erozyon) aterosklerotik plak üzerine oturmuş trombus fatal olayları (akut koroner sendromlar ve inme) presipite etmektedir (3).

Yırtılmış plağın karakteristikleri; lipidten-zengin büyük nüve, çok az düz-kas hücresi ve çok sayıda makrofaj ihtiva eden ince fibröz kapsül, anjiyogenezis, adventisyal inflamasyon ve dışa-doğru remodeling (3).

Arteriyal lezyonlar 1990'ların ortalarında Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association; AHA) tarafından histopatolojik olarak 6 gruba ayrılmıştır.

Tip 1; intimal kalınlaşma,

tip 2; yağlı çizgilenmeler,

tip3; intermediate lezyonlar,

tip 4; gelişmiş plak yapısı olan aterom,

tip 5; fibröz kapsülle kaplı olan aterom (fibroaterom),

tip 6; yüzey defekti (hematom, hemoraji, tromboz) ile birlikte görülebilen komplike plaktır.

Ancak Virmani ve arkadaşları bu sınıflamadaki ilk 4 plak tipi sınıflamasını değiştirip, özellikle 5. ve 6. plak tiplerini akut koroner trombozu açıklamada yetersiz kalmasından ötürü yeni sınıflamadan çıkarmışlardır. Yeni modifiye AHA sınıflama şu şekilde olmaktadır (8);

Aterosklerotik olmayan intimal lezyon

I. İntimal kalınlaşma

II. İntimal ksantom

İlerleyici aterosklerotik lezyon

I. Patolojik intimal kalınlaşma

II. Fibroaterom

III. İnce kapsüllü fibroaterom

Akut trombüslü lezyon

I. Plak rüptürü

II. Plak erozyonu

III. Kalsifiye nodül

İyileşmiş trombüslü lezyon

I. Fibrokalsifik plak

2.2. KAROTİS ARTER HASTALIĞI

İskemik inmelerin önemli orandaki nedeni karotis arterdeki aterosklerotik plaktır (11). Tüm ekstrakraniyal karotis arter hastalıklarının etyolojisinde ateroskleroz en az % 90 rol oynamaktadır. Serebral semptomlara neden olabilen ateroskleroz dışındaki diğer sebepler; karotis arter king oluşması veya koillenmesi, karotis anevrizması, spontan diseksiyon, travma sonrası diseksiyon, fibromusküler displazi, dev hücreli arterit, takayasu arteriti, kardiyoarteryal embolidir (5).

Karotis arter plağı; embolizasyon ya da hipoperfüzyon yoluyla GİA (Geçici iskemik atak) veya inmeye neden olur. Global serebral hipoperfüzyon seyrektr. Karotis arter plak kaynaklı debrisin ateroembolizasyonu ve beyinde dolaşması karotis arter hastalıkları ile ilişkili GİA ve iskemik inmenin temel nedeni olduğu düşünülmektedir (5).

Karotis aterosklerotik plağın en sık yerleşim yeri karotis bulbusudur. Bu özel bölgedeki yerleşimde hemodinamik faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir (5)

2.2.1 Tarihçe

Eski Yunan medeniyeti karotis arterin önemini ilk kavrayan medeniyetlerden biridir. Yunanca’da sersemletmek anlamına gelen ‘Karoo’ kökeninden bu artere isim vermişlerdir.

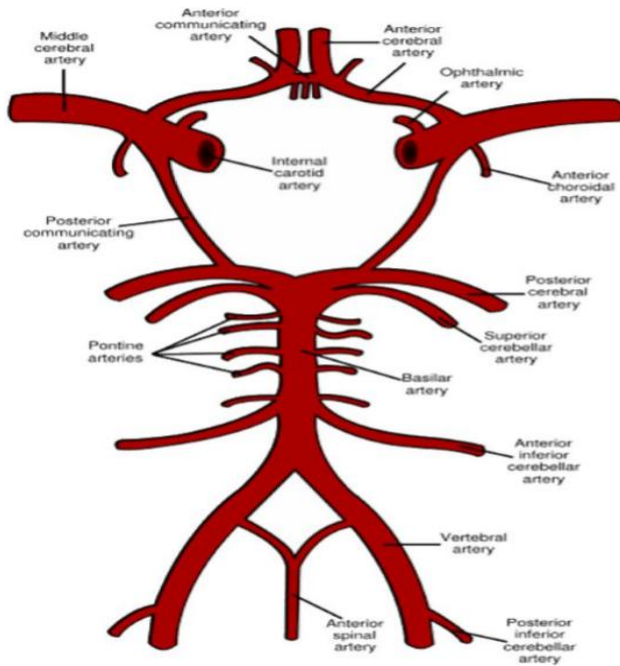
İlk olarak Gowers 1875 yılında sağ hemipleji, sol gözde körlük ve sol karotis arter okluzyonu olan bir hastasında ekstrakraniyal karotis arter hastalığı ile inme arasında bağlantı olduğundan söz etmiştir (9). Hunt 1914 yılında yaptığı çalışmalar ile hastaların postmortem bulguları ve klinik geçmişlerini ilişkilendirerek inme ve ekstrakraniyal karotis arter hastalığı arasındaki bağlantıya dikkat çekmiştir (10). Moniz 1937 yılında karotis arter patolojisine açıklık getirmek adına anjiyografinin gücünden faydalanmıştır (11). Rob ise 1954 yılında geçici iskemik atak öyküsü olan bir hastasında hastalıklı karotis arter segmentini cerrahi olarak kesip çıkartarak geri kalan internal karotis arteri ana karotis artere başarılı olarak anastomoze etmiştir (12). İlk başarılı KEA operasyonu 1953 yılında DeBakey tarafından yapılmıştır (13).

KEA 1960’lı yıllarda zamanla daha sık kullanılır hale gelmiş fakat inme riskini ortadan kaldırmak adına altın standart olarak kabul edilmesi geniş kapsamlı klinik araştırmalar sonrasında olmuştur. Karotis arter cerrahisini kapsayan ve KEA’nın önemini ortaya koyan ilk geniş kapsamlı araştırma ‘Joint Study of Extracranial Arterial Occlusion’ çalışması olmuştur (14). Bu çalışmadan 22 yıl sonra ‘North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial’ (NASCET) yapılmıştır. İlk çalışmayı takip eden 22 yıllık süreç içerisinde imaj modaliteleri, cerrahi teknikler ve hasta seçimi gibi kriterler evrim geçirirken KEA’nın önemi ve rolü neredeyse aynı kalmıştır (15-16). ‘European Carotid Surgery Trial’ (ECST), ‘Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study’ (ACAS), ‘Asymptomatic Carotid Surgery Trial’ (ACST) bu alanda yapılmış geniş kapsamlı, modern, çığır açan diğer önemli çalışmalardır (17-18).

2.2.2 Anatomi

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ARTERİYEL DOLAŞIM

Beyin, arkus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler vasıtası ile beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını, A. Carotis Interna (İCA) ve dalları sağlarken, infratentoriyel bölgede yer alan beyin sapı ve serebellum ile supratentoriyel yapılardan oksipital lob ile talamusun kan akımını vertebral arter ve dalları sağlar. Supratentoriyal bölgeyi besleyen İCA, A.Carotis Communis’in (CCA) dalıdır. CCA solda doğrudan arkus aorta’nın dalı iken sağda ise trunkus brakiosefalikusun bir dalıdır (19-20).



Şekil2.1: Santral sinir sistemi arteriyel dolaşımı.Willis poligonu.(16)[Richard L. Drake, PhD , A.Wayne Vog]. PhD, Adam W, M .Mitchelli, Gray's Anatomy 20 th US edition dan alınmıştır.

İTERNAL KAROTİS ARTER (İKA)

CCA servikal bölgede dal vermeden dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar gelir, daha sonra tiroid kıkırdağın üst sınırına yakın bölgede iki dala ayrılır. Bu dallardan biri olan İKA, servikal bölgede dal vermeden yükselir. Kafa tabanında karotis kanalına girer (21-22).

İntrakraniyal bölgede karotis kanalından çıktıktan sonra orta kafa çukurunda duramateri delerek kavernöz sinusun içine girer. Arter daha sonra subaraknoid bölgeye ulaşır. Subaraknoid aralıkta uç dallarına ayrılır. İnternal karotis arterin kavernöz sinus içindeki son kısımlarına genellikle 'Karotis Sifon'u denir (21-22).

İKA'nın dalları:

1-Servikal segment: Ana karotis arterden karotis kanal girişine kadar olan segmenttir; dal vermez.

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

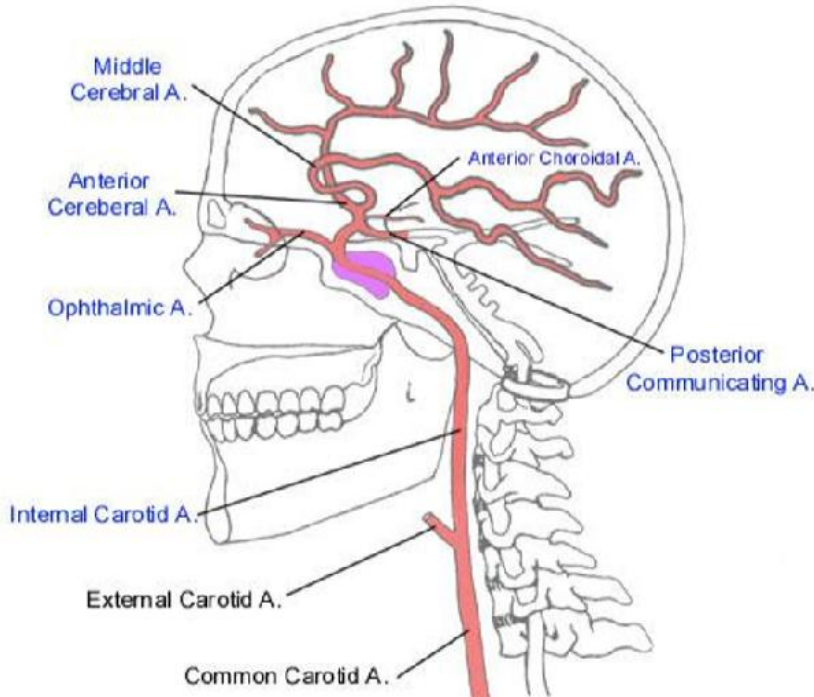
- Karotikotimpanik arter: Timpanik kaviteyi besler.
- Pterigoid arter: Pterigoid kanalı sular.

3-Kavernöz segment: Kavernöz sinüs içindeki segmenttir. Üç dalı vardır.

- Hipofizeal arter: Nörohipofizi besler.
- Anterior menengial arter: Anterior fossa tabanını besler.
- Oftalmik arter: Optik sinir, retina, frontal ve etmoidal sinüsleri besler. Bu arterin eksternal karotid arter dalları ile anastomotik bağlantısı vardır. Bu segment içinde İCA 3, 4, 5. kranial sinirin oftalmik ve maksiller dalları ve 6. kranial sinir ile komşudur (21-22).

4-Serebral (Supraklinoid) segment: Kavernöz sinüs çıkışından optik kiazmanın lateralinde, A. Cerebralis Anterior (ACA) ve A. Cerebralis Media (MCA) dallarına ayrıldığı bifurkasyona kadar olan segmenttir (21). Üç dal verir;

- Superior hipofizeal arter: Optik kiazma, hipofizin anterior lobunu besler(21).
- Posterior kommünikan arter: Internal kapsülün genu ve posterior bacağı ile talamusun anterioru, hipotalamus ve subtalamusu besler. Posterior Cerebral Arter (PCA) ile anastomoz yapar (21).
- Anterior koroidal arter: Optik traktus, lateral genikulat cisim, serebral pedinküller, pallidumun 2/3 mediali, unkus, amigdala, anterior hipokampal girus, lateral ventrikül temporal boynuzu ve koroid pleksusu besler (21).



Şekil 2.2: İnternal karotis arter dalları (19). [Loyola Universtyof Medicine , Medical Education Network 'tan alınmıştır.]

ANTERİÖR SEREBRAL ARTER (ACA)

Optik kiazmanın lateralinde İCA'dan ayrılarak interhemisferik fissüre ulaşır. Hemisferin medial yüzeyinden korpus kallozumun genusu etrafında seyrederek perikallosal arter olarak devam eder. Her iki anterior serebral arter, interhemisferik bölgede anterior kommunikan arter (ACoA) ile bağlanırlar. Böylelikle sağ ve sol karotid sistem arasında önemli bir ilişki sağlanmış olur. ACA'nın sulama alanı, serebral hemisferin medial yüzünde parieto-okspital fissüre kadardır. Bu arterin major santral ve kortikal dalları şunlardır (21).

a- Medial Striat Arter (Heubner'in Rekürren Arter'i): Bu arter ACoA arterin çok yakınından (proksimalinde ve distalinde) 1-3 'e ayrılır. Beslediği alan; internal kapsülün ön bacağı ve genusu, kısmen kaudat nükleus başının bir kısmı, globus pallidus ve rostral putamen, kortikal olarak da girus rektus ve orbitofrontal korteksin posterior kısımlarıdır (21).

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

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

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

e- Perikallosal Arter: ACA'nın terminal dalıdır (21).

ARTERİA SEREBRİ MEDİA (MCA)

İCA'nın en kalın dalı olup, onun kafa içi uzantısı gibidir. MCA, frontal ve temporal lob arasında, lateral fissürde ilerler ve burada birkaç dala ayrılır.

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

2- Kortikal dallar: İnsulada ilerlerken dışarı doğru yayılırlar. Orbitofrontal, frontal, pre-rolandik, post-rolandik, anterior parietal, posterior parietal, lateral fissür çizgisini takip eden bir angüler dal ve temporal lobun yüzeyine doğru ilerleyen anterior, middle ve posterior temporal dallardır. Kortikal dallar, serebral hemisferlerin iç yüzü frontal pol ve üst konveksitenin arka bölümleri dışında kalan tüm korteks bölgelerinin kanlanmasını sağlar. Kortikal arterlerden subkortikal ak maddeyi besleyen meduller perforan dallar (pial perforan) çıkar. Bu dallar 'end-arter' özelliğinde olup derinde yan ventriküllere yönelirler (21).

VERTEBROBAZİLLER SİSTEM

Vertebrobaziler sistem dolaşımını A.Subclavia'nın dalı olan vertebral arterler (VA) sağlar. Sağ A.Subclavia, sağ CCA gibi brakiosefalik trunkustan, solda ise doğrudan arcus aorta'dan ayrılır (21).

VERTEBRAL ARTER (VA)

Vertebral arter A.Subclavia'dan ayrıldıktan sonra 5. ve 6. servikal vertebraların transvers foraminalleri içine girerek 1. servikal vertebraya kadar yükselir. Atlasın arkasına doğru kıvrım yaparak kranium boşluğuna, foramen magnumdan girer ve medullanın vertebrolateralinde seyreder. Her iki vertebral arter, ponsun anterior yüzünde orta hatta birleşerek basiller arteri oluştururlar. Vertebral arterler birleşip basiller arteri oluşturmadan önce 3 dal verir (21).

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

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

3-Posterior inferior serebellar arter (PICA): Medullanın dorsolateral yüzü, serebellumun inferior yüzü, 4. ventrikülün koroid pleksusu ve serebellar nükleusları besler (21-22).

BASİLLER ARTER (BA)

Ponsun ön yüzünde seyreder ve ikiye ayrılarak posterior serebral arterleri (PCA) oluşturur. Basiller arterin kısa ve uzun sirkumferansiyel ve perforan dalları vardır. Basiller arter aşağıdan yukarıya doğru 4 dal verir (21).

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

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

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

4- Posterior serebral arter (PCA): Kortikal dalları ile oksipital lob, temporal lobun inferomedial yüzü ve kaudal superior parietal lobülün dolaşımını sağlar. PCA'nın iki perforan dalı vardır. Bunlar talamogenikulat arter ve posterior koroidal arterlerdir. Serebral pedinkül, mamiller cisimler ve mesensefalonun dolaşımını sağlar (21-22).

WILLİS POLİGONU

Beyin kaidesinde sağ ve sol karotis sistemlerin, hem birbirleri ile hem de vertebrobaziller sistemle anastamoz yapması sonucu oluşan poligondur. Bu poligon her iki ACA'nın ACoA ile ve her iki İCA'nın iki PCoA aracılığı ile PCA'ya bağlanması sonucu oluşur (21-22). Bu poligonu oluşturan arterlerden çıkan küçük damarlar beyin parankimi içine penetre olurlar. Bunlara perforan arterler denir. İki gruba ayrılır.

1. Anterior perforan arterler: ACA, ACoA ve MCA'nın proksimalinden çıkarlar. Beslediği alanlar bazal ganglia, optik kiazma, internal kapsül ve hipotalamustur.

2. Posterior perforan arterler: PCA ve PCoA'dan çıkarlar. Beslediği alanlar mezensefalonun ventrali, talamus, subtalamus ve hipotalamustur (21-22).

EKSTERNAL KAROTİS ARTER (ECA)

Eksternal karotis arter internal karotis artere oranla daha küçüktür ve onun anterior ve medialindedir. Yüz, cranium, skalp, orofarenks ve meningesleri dört ana dalıyla besler. Bu dallar;

- 1- Anterior dallar (superior tiroid arter, lingual arter, fasial arter, transvers fasial arter)
- 2- Posterior dallar (oksipital ve aurikular)
- 3- Asendan dallar (asendan farangeal)
- 4- Terminal dallar (superfisial temporal, internal maksiller)

Eksternal karotis arter dalları karotis ve vertebral arter tıkalıcı hastalıklarında kollateral kan akımını sağlanmasında önemlidirler. En sık kollateral distal anastomoz internal maksiller arterin pyterigopalatin dalları ile oftalmik arterin etmoid dalları arasında olmaktadır. Diğer önemli kollateral bağlantılar ise; Fasial arterin orbitonasal dalları ile oftalmik arterin orbital dalları arasındadır. Yine superfisial temporal arterin anterior dalları ile oftalmik arterin etmoidal dalları arasında ve eksternal karotis arterin farengeal dalları ile vertebral arterin musküler dalları arasında önemli kollateral bağlantılar bulunmaktadır (21-22).

ARTERİYEL ANASTOMOTİK BAĞLANTILAR

Bir arterde stenoz veya oklüzyon olması halinde, o arterin besleme alanında sabit kan akımı bu kolleteral ağ yardımı ile sağlanabilir. Ancak bu kollateral dolaşım kişiler arasında çok farklılık gösterir. Üç grup anastomotik bağlantı vardır (21-22).

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

2- Ekstrakraniyal-intrakraniyal anastomozlar: İki gruptur;

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

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

3- Ekstrakraniyal anastomozlar: Servikal bölgede vertebral arter ile eksternal karotis arter arasında (21-22).

2.2.3. Epidemiyoloji

İnme dünyadaki ölüm ve sakatlıkların en önemli nedenlerindendir (5). ABD’de 40 yaş üstü insanlarda 3. en sık ölüm sebebidir (23). İnmelerin yaklaşık olarak % 87 si İskemik, %10 u intraserebral hemoraji nedenlidir, %3 ü ise subaraknoid kanama sonucu gelişir (24). İskemik inmelerin %75’i karotis arter darlığına bağlıdır (25). Karotis darlığı %50-75 arasında bulunan hastalarda yıllık inme oranı %1-2, bu oran %75-90 karotis darlığında %6, %90 üzeri karotis darlığında ise %8’in üzerindedir (26).

2.2.4 Etiyoloji

Tüm ekstrakraniyal karotis arter hastalıklarının etyolojisinde, ateroskleroz % 90 rol oynamaktadır (27). Etiyolojide rol oynayan diğer faktörler fibromusküler displazi, elongasyon sonucu king oluşumu, dışardan kompresyon, travmatik oklüzyon, intimal diseksiyon, inflamatuvar anjiopatidir (27). Etiyolojide en fazla rolü olan ateroskleroz, genel sistemik arteriyel dolaşımı etkileyen arteriyel intimanın multifaktöriyel etyolojili enflamatuvar/fibrotik bir hastalığıdır (28). Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre-gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proenflamatuvar bir yanıt başlatır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sigara, kolesterol, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır (28).

Risk faktorlerinden ilk etkilenen damar duvarı birimi endoteldir (28). Normalde damar duvarında düzgün yüzeye sahip ve trombus oluşumunu engelleyici özellikte olan endotel, risk

faktorlerinin etkisi ile antiagregan özelliğini kaybeder, agregan ve protrombotik hale gelir (28). Risk faktorlerine maruz kalan endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri; Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1 (VCAM-1), İntrasellüler Adhezyon Molekülü (ICAM), büyüme faktorleri (PDGF, β FGF, TGF- β), interlökinler (IL-1, TNF α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınmaya başlar. VCAM-1 hem monositleri hem de T lenfositleri bağlar. Endotele bağlanan bu hücreler subendotelyal bölgeye diapedez ile geçer ve burada birikir. Monositlerin subendotelyal bölgeye geçmesi için monosit kemoatraktan protein (MCP-1) isimli kemokinin bulunması gereklidir. T hücreleri ise farklı kemokinlerin etkisi (G-IP-10, MIG gibi) ile subendotelyal bölgede birikir (28). Sonuç olarak aktive olmuş endotel hücreleri trombositleri, monositleri, T-lenfositleri ve arteriyel duvarda proliferasyona neden olan vasküler düz kas hücrelerini subendotelyal bölgeye çeker. Bu hücreler, fazla miktarda konnektif doku matriksi oluşturur. Son nokta fibröz plak oluşumudur (28).

Uzun yıllar boyunca patologlar tarafından yapılmış olan morfolojik incelemeler ışığında, üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir (29-30). Birincisi yağlı çizgilenmeler olup, çok sayıda lipid damlacıklarıyla dolu makrofajların intimada birikmesinden oluşurlar (köpük hücreleri). Lipid damlacıkları okside olmuş LDL den kaynaklanan, kolesterol esterlerinden oluşmuştur. İkincisi fibröz plaklar olup, lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hem de ekstra sellüler matriks içinde bulunurlar (30). İntima düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Lipidler ve makrofajlar, çoğunlukla T lenfositleri, bazen B lenfositleri ve mast hücrelerini de içeren çekirdek bölgesinde daha sık görülürler. Düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks, subendotelyal bölgede daha fazla miktarda bulunur ve plağın daha derin olan bölümünde, lipid ve enflamatuvar hücreleri kaplayan fibröz bir tabaka oluşturur. İnce fibröz tabaka, lipid ve enflamatuvar hücrelerden oluşan büyük bir çekirdeğe sahip olan plakların yırtılma riski yüksektir. Bu riskin plağın büyüklüğüne bağlı olmadığı düşünülmektedir (29-30). Üçüncü olan komplike lezyonlar ise, lipidler, enflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak, hematoma, kanama ve trombotik depozitler de içeren plaklardır. Daha çok fibröz plağın yırtılmasından gelişirler. Diğer muhtemel bir neden, adventisyal vazovazomlardan plağa giren kapillerde kanama olabilir. Fibröz tabaka ve lüminal yüzeyde oluşan; fissürler, erezyonlar ve ülserasyonlar diğer sık görülen özelliklerdir (29-30). Klinik morbidite ve mortalite esas olarak bu lezyonlara bağlıdır.

2.2.5. Klinik

Karotis hastalığı belirti verip vermediğine göre semptomatik/aseptomatik olarak 2 grupta değerlendirilir. Aterosklerotik karotis hastalığının semptomatik/aseptomatik ayrımının yapılması tedavi planının doğru belirlenmesi için önem taşımaktadır (31).

Karotis hastalığı embolik veya hemodinamik kökenli olarak belirtilere yol açabilir. Belirtiler tek bir karotis sahası ile ilişkili, kontralateral hemisferik fokal nörolojik kayıp ile karakterize ya da ipsilateral gecici tek gözde görme kaybı (amorozis fugax) şeklinde olabilir. Fokal nörolojik kayıplar

kontralateral duyu kaybı, kuvvetsizlik ya da görme alan kayıpları şeklinde veya dizartri-afazi şeklinde konuşma bozukluğu olarak gelişir. Belirtilerin süresi saatler veya dakikalar şeklinde değişken ancak 24 saatten kısa süreli ise geçici iskemik atak (GİA), 24 saatten daha uzun süreli ise yerleşik inme olarak kabul edilir (31).

Asemptomatik ciddi karotis darlığı, proksimal internal karotisin inme veya geçici iskemik atakla ilişkilendirilebilecek, yukarıdaki belirtilere yol açmayan, %50-60'ı geçen düzeyde aterosklerotik darlık olarak kabul edilmektedir (26). Batılı gelişmiş toplumlarda 5. dekadından sonra sıklığı artmakta ve 80 yaşın üzerindekiilerin %10'unu etkilemektedir (26).

2.2.6. Tanı Yöntemleri

Karotis arter hastalığının tanısında ilk dikkat edilecek nokta dikkatli ve ayrıntılı bir anamnez alınmasıdır. Tanıya yardımcı selektif serebral anjiyografi gibi invaziv; karotis dupleks ultrasonografi (KDU), bilgisayarlı tomografi anjiyografi ve magnetik rezonans anjiyografi gibi invaziv olmayan tetkikler ile bu tanısal algoritma tamamlanır (32).

Dupleks Ultrasonografi(DUS):

Karotis dupleks ultrasonografi serebrovasküler hastalıktan şüphelenilen hastalarda ekstrakraniyal karotis ve vertebral arterlerin değerlendirilmesini sağlayan invaziv olmayan tanı metodudur. Temel klinik kullanım amacı proksimal İKA aterosklerotik plağı saptama ve darlığın şiddetini tahmin etmektir (33)

Vasküler cerrahi topluluğu (Society of vascular surgery; SVS) tarafından desteklenen iki farklı kılavuz sonucu asemptomatik ve semptomatik hastalarda ilk görüntüleme yöntemi olarak KDUS kullanımını önerilmektedir (34-35).

Plağın yeri, boyutu, kalsifikasyon içeriği, lümen düzensizliği, ülser olup olmaması ve ekojenite paterni B-mod görüntüleme ile tespit edilir (24). İKA stenozun derecesini tahmin etmede İKA pik sistolik velosite (PSV), İKA end-diastolik velosite (EDV) parametrelerinin ölçümleri kullanılır. Bu ölçümler İKA hastalığını normal (plak veya darlık yok), %50 den az darlık, %50-%69 arası darlık, %70 den büyük darlık ve oklüzyon olarak kategorize eder (36).

Tablo2.1: Doppler Ultrasonografi ile karotis arter stenozunun derecelendirilmesinde (%) hız kriterleri

Darlık Düzeyi	PSV İKA (cm/s)	İKA/AKA Oranı	EDV İKA (cm/s)
Normal	<125	<2	<40
<%50	<125	<2	<40
%50-%69	125-230	2.0<4.0	40-100
>%70	>230	>4.0	>100
Oklüzyon	Akım yok	Ölçülemez	Ölçülemez

KDUS, sadece karotis arter hastalığının tanısında değil ayrıca tedavi sonrası takipte de önemli rol alır. Hem cerrahi tedavi sonrası, hem de endovasküler tedavi sonrasında invaziv olmayan karakteri nedeniyle hastalığın progresyonunu izlemede yaygın olarak kullanılmaktadır (37).

KDUS kullanımına herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Operatörün tecrübesi ve yeteneği en önemli belirleyici unsurdur. Kullanımı kısıtlayan bir diğer faktörler; Avrupa Karotis Endarterektomi Çalışması (European Carotid Surgery Trial; ECST) Kuzey Amerikan Semptomatik Karotis Endarterektomi Çalışması (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; NASCET) ölçüm kriterlerinin farklı olması, darlık eşiğinin merkezler arasında geniş dağılımının olması (>%50, >%60,>%70), yorumlanması zor KDUS bulguları ve doğrulayıcı ek görüntüleme gereken durumlardır. Başlıca doğrulayıcı ek görüntüleme gereken durumlar; görüntülenemeyen yüksek bifürkasyon, plağın yukarısının görüntülenememesi, proksimal ana karotis darlığı nedeniyle dampen dalga akımı, distal tandem lezyon nedeniyle distal İKA da yüksek rezistanslı akım, kontralateral oklüzyon veya çok ileri darlık (PSV değerleri kontralateral İKA da artabilir), aşırı kalsifikasyon, suboklüzyon şüphesidir (5).

Magnetik rezonans anjiyografi(MRA):

Magnetik rezonans anjiyografi (MRA), önemi giderek artan bir görüntüleme yöntemi olup, klinik kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Kontrast MRA incelemesinde kullanılan başlıca 2 metod; Kontrastlı MRA ve 2(2D) veya 3 boyutlu(3D) time-of-flight (TOF) MRA teknikleridir. 2 boyutlu TOF MRA akım düşük olduğunda güçlü vasküler sinyal sağlar (oklüzyonu suboklüzyondan ayırmada kullanışlıdır). 3D TOF MRA darlığın derecesini ölçmede daha iyi uzaysal çözünürlük sunar ve akış yönünün değerlendirilmesini sağlar. (5).

Kontrastlı MRA’da paramanyetik ajan olarak gadolinyum kullanılır ve time-of flight MRA dan çok daha hızlı görüntü sağlar (5).

Kardiyak pacemaker’ı olanlar, metalik protezleri bulunanlar, klostrofobik ve obez hastalarda MRA çekilmesi kontrendikedir (5).

Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi(BTA):

Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) serebral vasküler hastalıkların değerlendirilmesinde çok kullanışlı bir tanı yöntemidir. BTA’nın darlık düzeyini abartma olasılığı MRA’dan daha azdır. Yayınlanan datalarda BTA’nın cerrahi olarak önemli karotis hastalığında toplamda küçük avantajları (DUS ve TOF MRA ya göre) olduğu savunulmuştur (5).

Çok Dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (ÇD-BTA) çok hızlı olması (aortik ark dan willis poligonuna 5 sn de çekim), kontrastlı MRA’dan ucuz olması, çok küçük milimetrelerde uzaysal çözünürlük sunması, yüksek kaliteli 2D-3D görüntülerle aortik ark dan willis poligonuna kadar kolayca yorumlaması, yumuşak doku, kemik ve damarları aynı anda görüntüleyebilmesi, damar tıkalığı olduğu durumlarda damar anomalisini hızlıca ortaya koyabilmesi, özellikle aortik arkdaki damar kalsifikasyonlarının kapsamını göstermesi nedeniyle BTA nun rolünde devrim yapmıştır(5).

Anjiyografi-Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi(DSA):

Hastaların ameliyat öncesi ekstrakranyal ve intrakranyal dolaşımının değerlendirilmesinde konvansiyonel katater anjiyografi altın standarttır (5). Kontrastlı MRA ve özellikle ÇD-BTA’daki gelişmelerle büyük damarları değerlendirme amacıyla yapılan Dijital subtraksiyon angiografiye (DSA) ihtiyaç azalmıştır (5).

23,416 karotis anjiogramın değerlendirildiği bir derlemede işlem sonrası hematoma oluşması %4, geçici veya kalıcı nörolojik defisit gelişmesi %2.6, anafilaksi prevelansı %0.03 ve anjiyografiye bağlı tüm ölümler %0.06 oranında bulunmuştur (38).

Transkraniyal Doppler Ultrason:

Rutin değerlendirmenin bir parçası olmamasına rağmen seçilmiş vakalarda kullanılabilir. Orta serebral arter velositesindeki artışa bağlı olarak embolilerin tanımlanmasında kullanılabilen tek yöntemdir (5).

2.2.7. Tedavi Yöntemleri

Medikal Tedaviler

Damarsal risk faktörlerinin kontrolü ile birlikte antiagregan tedaviden oluşur. Kan basıncını $\leq 140/90$ mmHg olarak hedeflenmesi, lipid düşürücü tedavi (LDL-kolesterol < 100 mg/dl, trigliserid 40 mg/dl olacak şekilde) başlanması inme riskini azaltır. Statinlerin inme riskini %30 kadar azalttığı gösterilmiştir (31). Statinlerin ilk inme riskini özellikle hipertansiyon, diyabet hastalarında ve yaşlılarda azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Egzersiz, kilo verme, sigara içiminin bırakılması da bu tedavilerle birlikte önerilmelidir (31).

Antiagregan tedavi olarak öncelikle Asetil salisilik asit (ASA) önerilmektedir (50-325 mg/g). ASA + klopidoğrel kombinasyonunun daha etkin olduğunu öne süren çalışmalar olmakla birlikte Yüksek Aterosklerotik Risk ve İskemik Stabilizasyon, Yönetim ve Önleme için Klopidoğrel (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance; CHARISMA) ve Geçici İskemik Atak veya İskemik İnme Yüksek Riskli Hastalarda Aterotromboz'un Klopidoğrel ile Yönetimi (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke; MATCH) gibi daha büyük çalışmalarda bu kombinasyonun antiagregan koruyucu etkinliğini anlamlı ölçüde artırmadığı buna karşın orta ve ciddi kanama riskini yükselttiği gösterilmiştir (31).

Endovasküler Tedaviler

Asemptomatik Karotis Arter Stenozunda Endovasküler Tedavi

Karotis arter stenti(KAS) , karotis endarterektomiye (KEA) göre daha az invaziv bir revaskülarizasyon seçeneğidir. Lokal anestezi altında uygulandığı gibi daha az ağrılı olup sonuçta periferik sinir hasarı riskinden kaçınılmış olur. Cerrahi açısından yüksek riskli hastalar iyice tanımlanmamış olmasına rağmen kardiyopulmoner riski artmış, boyun 18 anatomisi uygun olmayan, KEA sonrası yeniden darlık oluşmuş, önceden boyun diseksiyonu veya radyoterapi geçirmiş, ulaşılması zor olan karotis atardamar darlığı (örn: yüksek seviyede internal karotis veya düşük seviyede ana karotis arter lezyonlarında) hastalarda sıklıkla KAS uygulaması savunulmaktadır (39).

Yüksek cerrahi riskli toplam 20.000'i aşkın hastayı kapsayan sekiz Karotis arter stenti çalışmasının kayıtları yayınlanmıştır. Genellikle KAS'de ölüm ve inme oranlarının, yüksek cerrahi riskli hastalarda bile KEA 'ya ilişkin güncel önerilerde beklenen sonuç değerler içinde olduğu ve KAS sonuçlarının zamanla iyileşme eğilimi gösterdiği belirtilmiştir (40).

Şimdiye kadar asemptomatik hastalarda randomize çalışmaların KAS'a ilişkin kanıtları sınırlı sayıdadır. Hiçbir çalışma endovasküler tedaviyle tıbbi tedaviyi karşılaştırmamış olmasına rağmen KAS ve KEA'yı karşılaştıran iki çalışmaya asemptomatik hastalar da alınmıştır (39).

Endarterektomi İçin Yüksek Riskli Hastalarda Stent ve Angioplasti İle Koruma (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients with High Risk for Endarterectomy; SAPPHERE) çalışmasında cerrahi riski yüksek, %80'den fazla darlığı olan asemptomatik hastalar ile %50'den fazla darlığı olan semptomatik hastalar, endarterektomi ve stentleme (emboliye karşı koruyucu donanım ile birlikte) için randomize edilmişlerdir; asemptomatik hastalarda ölüm, miyokart enfarktüsü (ME) ve ölümcül inme stentleme yapılanlarda daha az gelişmiştir: %9,9'a karşı %21,5 (31).

CREST (Karotis Kanlandırılmasında Stent'e Karşı Endarterektomi) (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) çalışmasında ise anjiyografiye göre $\geq$ %60, BTA ve MRA'a göre $\geq$ %80 darlığı olan asemptomatik 2502 hasta randomize edilmiştir. %47'si asemptomatik olan bu hastaların her iki tedavi yöntemi arasında bütün halinde işlem sonrası ilk 30 gün içinde gelişen inme, ölüm ve MI ile uzun dönemde inme açısından bir fark saptanmamış ancak işlemle ilişkili işlemle ilişkili inme riski stentleme grubunda daha fazla bulunmuştur: $4,1 \pm 0,6$ vs $2,3 \pm 0,4$. Endarterektomi grubunda ise MI riski daha fazla olarak belirlenmiştir: $2,3 \pm 0,4$ vs $1,1 \pm 0,3$. Çalışmanın daha önemli sayılabilecek bir başka önemli sonucu da uzun dönemdeki inme riskinin sadece medikal tedavi alan hastalarla benzer oranda (%1) bulunmasıdır. Böylece asemptomatik darlık gösteren hastalara girişimsel işlemler uygulanması gerekliliğini tartışmaya açan bir sonuç da ortaya çıkmıştır (31).

Semptomatik Karotis Arter Stenozunda Endovasküler Tedavi

Üç yüzü aşkın hastayı kapsayan ve KEA ve KAS'ı karşılaştıran toplam altı geniş çaplı klinik çalışma yayınlanmıştır. SAPPHERE ve CREST çalışmaları cerrahi için sırasıyla yüksek ve olağan risk altındaki semptomatik ve asemptomatik hastaları kapsamıştır (39).

On üç randomize çalışmayla birlikte % 80'inin semptomatik olduğu 7484 hastayı kapsayan bir metaanaliz gerçekleştirilmiştir. KEA ile karşılaştırıldığında KAS, inme olayında artış, perioperatif miyokart enfarktüsünde azalma ve ölüm oranlarında önemsiz artışla ilişkilendirilmiştir (41).

NASCET verilerine göre karotis darlığında semptomatik ve asemptomatik hastalarda tedavide uygun yöntem seçiminde yaş başlıca belirleyicilerden biridir. Semptomatik hastalar için ciddi darlık halinde önerilen yöntemlerden endarterektomi için ilk risk yaş ile tanımlanmaktadır: $\geq$ 79 yaş. Cerrahi riski düşük olan hastalarda ise yaş şu ana kadar yapılan geniş çalışmaların verilerine göre işlemle ilişkili komplikasyonlar açısından yine belirleyicidir: 70 yaş üzerinde stentleme ile inme riski, endarterektomide ise MI riski daha fazladır (31).

Cerrahi Tedaviler

Aseptomatik Karotis Arter Stenozunda Cerrahi Tedavi

1954 yılında ilk kez yapılan endarterektominin, aseptomatik karotis darlığında uygulanmasına yönelik iki büyük çalışma vardır: Aseptomatik Karotis Cerrahi Çalışması (Asymptomatic Carotid Surgery Trial; ACST) (%60-99 darlık) ve Aseptomatik Ateroskleroz Çalışması (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study; ACAS) (%70-99) aseptomatik karotis darıklı toplam 4782 hasta ile tamamlanmış ve medikal tedavi ile karşılaştırıldığında 5 yıl içinde ipsilateral inme riskini daha fazla azaltmıştır. ACAS ile göreceli risk azalması %53 bulunmuştur. Öte yandan kalıcı kuvvet kaybına yol açan veya ölümle sonuçlanan inme önlenmesi ancak ACST ile bildirilmiştir: her yıl %0,5 azalma. ACST ile 5 yıllık inme riski %6,4 iken sadece medikal tedavi ile %11,8 bulunmuştur.

ACAS ile kadınların endarterektomiden daha az yararlandığı sonucuna da varılmıştır (31).

Çalışmalar göstermiştir ki CEA 40-75 yaş arası, karotis darlığı > % 60, yaşam beklentisi > 5 yıl ve operasyon mortalitesi < % 3 olan aseptomatik hastalarda(özellikle erkeklerde) yararlı olduğu sonucuna varılabilir (39).

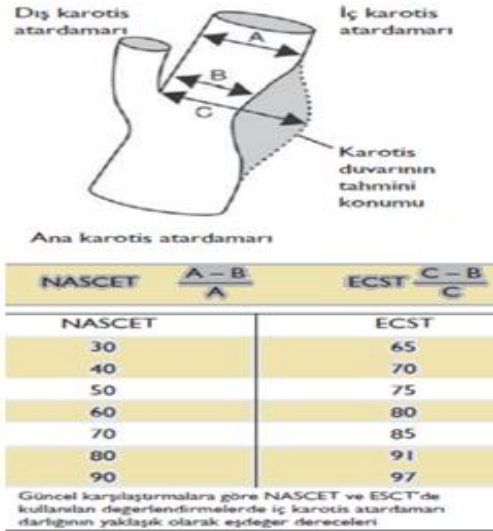
Semptomatik Karotis Arter Stenozunda Cerrahi Tedavi

Semptomatik karotis arter stenozu olan hastalarda cerrahi tedavi endikasyonlarını ortaya koyan NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) (Kuzey Amerika Semptomatik Karotis Endarterektomi Çalışması) ve ECST (European Carotid Surgery Trial) (Avrupa Karotis Cerrahisi Çalışması) olmak üzere iki büyük araştırma vardır. NASCET ile 2226 semptomatik darıklı hasta medikal tedavi ve endarterektomi için randomize edilmiştir. Darlık oranı %70'den fazla hastalarda endarterektomi ile ipsilateral serebral atak önemli ölçüde azalmış; %50-69 darlık olanlarda da cerrahi daha etkin bir koruyucu olarak bildirilmiştir. Darlık derecesi %50'nin altında olanlarda ise fayda sağlanmadığı sonucuna varılmıştır(42). Diğer büyük çalışma olan ECST ile 3024 hasta randomize edilmiş ve $\geq$ %80 darlığı olan semptomatik hastalarda cerrahi ile medikal tedaviye göre daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (42).

NASCET ve ECST farklı darlık derecesi belirleme yöntemleri kullanmışlardır : NASCET ile %70-99 olarak belirtilen darlık ECST'deki yöntemle %80-99 olarak kabul edilmiştir. ECST ile %70-99 darlık oranı NASCET için %50-99 darlığa denk gelmektedir. ECST'nin %50-69 darlık grubu ise NASCET'ın < %50 darlık grubunda yer almaktadır.

Her iki çalışma verileri göstermiştir ki karotis arter stenozu %70-99 olan semptomatik hastalarda cerrahi tedavi yararlıdır; Karotis arter stenozu %50-69 olan semptomatik hasta grubunda ise cerrahi tedavinin yararı daha düşük orandadır (39).

Tablo2.2:İnternal karotis arter darlığında NASCET ve ECST ölçümleri arasındaki farklar(39)



Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Karotis endarterektomi ameliyatları genel anestezi veya regionel anestezi eşliğinde yapılabilmektedir. Genel anestezi eşliğinde yapılan işlemlerde en önemli safha karotis arter klempisi sırasında beynin korunması, dolayısıyla serebral monitorizasyondur (43). Çeşitli monitorizasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Karotid güdük basıncı ölçümü, Elektroensefalografi, orta serebral arterin transkraniyal doppleri, infrared spektroskopisi ilk akla gelen serebral monitorizasyon yöntemleridir (43). Regionel anestezi ise yüzeysel ve derin servikal blok şeklinde uygulanır. Regionel anestezi ile hastanın nörolojik değerlendirilmesi karotis endarterektomi operasyonu sırasında her an yapılabilmektedir.

3526 semptomatik ve asemptomatik hastanın dahil edildiği GA(1753) ve lokal anestezi (1773 hasta) altında KEA sonuçlarını karşılaştıran Lokal Anesteziye Karşı Genel Anestezi (General Anesthesia versus Local Anesthesia ; GALA) çalışmasında, GA grubunda hastanede yatış süresinde anestezi grupları arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Perioperatif inme, ilk 30 gündeki miyokard enfarktüsü ve ölüm oranları lokal anestezi grubuna göre GA grubunda yüksek olsa da iki grup arasında anlamlı derecede fark saptanmamıştır (44)

KEA de shunt kullanımında 3 seçenek vardır; rutin şant kullanılmaması ki çok geniş serilerde başarılı sonuçlar yayınlanmıştır. Bir diğeri ise tüm hastalarda rutin olarak şant kullanılmasıdır. Bu yöntemi tercih edenler başarılı sonuçlar yayınlamış olsalar da teknik problemler nedeniyle inme riskini belirtmişlerdir. Son seçenek ise şant kullanılmadığı zaman iskemik inme riski yüksek olan hastalarda şant kullanılmasıdır.

GA altındaki hastalarda shunt kullanımı gerektirmeyi doğru olarak belirlemede çeşili yöntemler kullanılmaktadır; karotis güdük basıncı ölçümü (50mmHg üzerinde ise kollateral dolaşım yeterlidir), elektroensefalografi, orta serebral arterin transkraniyal doppleri, serebral oksimetre dir. Bir diğer yöntem ise RA altında hastanın nörolojik yanıtlardaki değişikliklerini değerlendirerek karar vermektir.

İntraoperatif inme iskemik veya embolik nedenli olabilir. Şant kullanmaktaki amacımız iskemik inmeyi önlemek olsa da şant konulması sırasında embolik inme (hava, partikül) ve disseksiyon riski bulunmaktadır (45).

İki farklı insizyon ile cerrahi işlem yapılabilir. İlk insizyon klasik olan mastoid çıkıntı ile sternoklavikuler eklem arasında, sternokloidomastoid adele ön sınırına paralel yapılan insizyondur. İkinci insizyon tipi aslında sadece kozmetik olarak üstün olan çene açısına paralel sayılabilen cilt katlantısına paralel insizyon olup inme, kranial sinir hasarı, yara komplikasyonu ya da restenoz oranlarında fark bulunmamaktadır (46).

Klasik cerrahi insizyonu takiben katlar açılıp fasya SCM ön sınırı boyunca açılır. Karotis kılıfı aşağı seviyeden başlayarak açılır ve internal juguler venin mediali boyunca disseksiyon uzatılır. Ven laterale mobilize edilir ve karotis arteri bulunur. İnternal juguler ven serbestlenirken fasyal ven bulunur, bağlanır ve divize edilir. Ana karotis arter, internal ve eksternal karotis arter hastalıksız bölgeye kadar mobilize edilir. İKA mobilize edilirken mutlaka n.hypoglossus belirlenmelidir. (46). Mobilizasyon esnasında bradikardi gelişebilir. Bu durumu engellemek için 1-2 ml %1'lik lidokain karotid sinusün blokajı için internal-eksternal karotis arterlerinin arasındaki dokuya enjekte edilir (47). Gereksiz manipulasyon veya palpasyondan kaçınılmalıdır. Aterom plağındaki kırılğan trombüs veya ateromatöz debrisler serebral embolizasyona yol açabilir (26). Klempaj öncesi 70-100 U/kg heparin yapılır ve 3 dk beklenir. İlk olarak İKA klempe edilerek AKA VE EKA klempajı sonrası gelişebilecek emboli engellenir (45).

Arteriyotomi, ana karotis arterin hastalıksız bölümünden başlayarak internal karotid arterin hastalıksız kısmına kadar uzatılır. EKA'ya çok yaklaşmamamızın nedeni yama ile kapatırken torsiyon oluşmasını engellemektir. Şant kullanılacaksa önce İKA'ya sonra şantın proksimali AKA'ya yerleştirilir. Önce AKA'ndeki plak serbestleştirilir ve ardından sırasıyla EKA ve İKA'lar temizlenir. Endarterektomi de tüm intima ve media nın çıkarılması önerilmektedir. Eğer gerek duyulursa plak ayırım yerlerine tespit için dikişler konulabilir (45).

Cerrahi seçenekler ise primer tamir, patch kullanımı ve eversiyon endarterektomi şeklinde olabilmektedir. (48). Günümüzde cerrahi tedavide yama kullanımı ilktercih olmuştur. Yama materyali olarak sentetik (Politetrafluroetilen, Dacron) ve otolog (safen ven, juguler ven) materyeller kullanılmaktadır. Otolog ven kullanımının sentetik yama materyallerine karşı bir takım avantajları

olduğu bildirilmektedir; Bu avantajlar enfeksiyon rezistansı ve ucuz olmaları olarak gösterilmektedir (45).

Eversiyon yönteminde ise, hastalarda daha az cerrahi alan ile minimal diseksiyon yeterli olur. İnternal karotis arter oblik şekilde ana karotis arter bulbusundan transekte edildikten sonra evert edilir. Böylelikle intima ve media tabakaları çıkartılır ve yalnızca adventisya korunmuş olur. Transekte edilmiş ve endarterektomi yapılmış internal karotis arter, ana karotis artere tekrar anastomoz edilir (49). Eversiyon endarterektomisi ile standart karotis endarterektominin kıyaslandığı Standart yönteme karşı eversiyon karotis endarterektomi (Eversion carotid endarterectomy versus standard trial; EVEREST) çalışmasında yamanın rutin kullanıldığı standart karotis endarterektominin en az restenoza neden olduğu belirtilmiştir (45).

Karotis Endarterektomi Sonrası Komplikasyonlar

Kardiyak Komplikasyonlar:

Miyokard enfarktüsü KEA sonrası ölümlerin %25-%50 sinden sorumludur. Sistemik aterosklerozun sonucu olarak KEA geçiren hastaların en az %40-50 sinde semptomatik koroner arter hastalığı bulunmaktadır (45).

Kraniyal Sinir Hasarı:

KEA sonrası en sık görülen temel nörolojik komplikasyondur. Peroperatif kranyal sinir hasarı görülme insidansı %4.7 dir. En sık etkilenen kraniyal sinir n. hypoglossus'tur. Klinik defisit geçici olmakla birlikte çoğunlukla haftalar veya aylar içinde geri dönmektedir (45)

Tablo:2.3 KEA sonrası görülen sinir hasarı oranları.

SİNİR	Disfonksiyon İnsidansı (%)
N. hipoglossus	4.4-17.5
Reküren laringeal sinir	1.5-15
Superior laringeal sinir	1.8-4.5
Marginal mandibuler sinir	1.1-3.1
Glossofaringeal sinir	0.2-1.5
Spinal aksesuar sinir	<1.0

Tekrarlayan karotis endarterektomi ameliyatlarında kranial sinir hasarı daha sık görülmektedir(50).

Hemodinamik Dengesizlik:

Bu durum çoğunlukla bozulmuş baroreseptör fonsiyonu sonucudur. Bifurkasyona yerleşen ateromatöz plağın endarterektomisi sonrası baroreseptör sensitivitesinde artış olmakta ve santral sinir sistemi aktivitesini azaltarak hipotansiyon ve/veya bradikardi gelişmektedirEversiyon endarterektomisinde geleneksel yöntemle göre daha fazla sempatik aktivasyon ve postoperatif hipertansiyon görülmektedir.

Hiperperfüzyon Sendromu:

Genellikle şiddetli hipertansiyon ile ilişkilidir. Akut nörolojik defisit öncesi genellikle şiddetli başağrısı gözlenir. KEA sonrası gelişebilen hiperperfüzyon sendromunun en yıkıcı tezahürü intraserebral hemorajidir. KEA sonrasında %0.4 -%7.7 arasında sıklıkta görülür (45).

Hiperperfüzyon sendromunun nedeni olarak kontralateral karotis arterde ciddi lezyonu bulunan yüksek derecede karotis darlığının giderilmesi sonrasında bozulmuş intraserebral otoregülasyona ikincil olarak artan serebral kan akımı görülmektedir (51). SVS klinik klavuzu KEA sonrasında sistolik kan basıncının 140 mm Hg diyastolik kan basıncının 80 mm Hg nin altında tutulmasını önermektedir (52).

Enfeksiyon:

Boyun bölgesinin kanlanması zengin olamasından dolayı yara yeri enfeksiyonu sık görülmemektedir.

Kanama:

Postperatif hemoraji çok sık olmamakla birlikte KEA nin önemli komplikasyonudur. r. Klopidoğrel kullanan hastalarda daha sık gözlenmektedir . Ancak bu ajanı kullanması gereken geçirilmiş koroner arter stent öyküsü veya semptomatik karotis hastalığı gibi durumlarda klopidoğrel kullanımını durdurmamalıyız.

Tekrarlayan Stenoz:

KEA sonrasında en önemli arteriyal komplikasyon tekrarlayan karotis stenozu gelişmesidir. Kadınlarda, sigara içmeye devam edenlerde, hiperkolesterolemik, diyabetik, hipertansif bireylerde daha sık görülür (45).

EVEREST çalışmasında eversiyon ve yama kullanılarak yapılan KEA arasında 4 yıllık takipte tekrarlayan stenoz açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (53). Erken dönem stenozlar ilk 2 yıl içinde gözlenir ve intimal hiperplazi sonucu gelişir. 2 yıldan sonra görülen stenozlar geç stenoz olarak isimlendirilir ve tipik olarak ateromatöz plak özelliklerini gösterir (45).

Birinci grup, endarterektomi sonrasında ilk 24 ay içinde görülen ve etyolojide intimal hiperplazinin rol oynadığı erken restenozdur. İkinci grupta ise tekrarlayan aterosklerozun rol aldığı geç dönem restenoz yer almaktadır (27). Rezidüel lezyonlar (aterom, intraluminal trombüs, king, ven patch düzensizlikleri) ve operasyon sırasındaki teknik uygulamalar (klemp travması, intimal veya medial flepler) myointimal hiperplaziye neden olarak erken restenozda rol oynar. Geç dönem restenoz gelişiminde ise aterosklerozun progresyonu rol oynamaktadır (27).

Primer kapamada restenoz ve oklüzyon (%34) insidansı, PTFE patch (%2) veya ven patch (%9) kullanılanlara göre yüksek bulunmuştur (54).

Restenoz gelişiminde cinsiyet faktörü göz önünde tutulduğunda kadınlarda restenoz oranının daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Bu durum cinsiyete bağlı trombosit fonksiyonları ve/veya küçük damar çapı varlığı ile ilişkilidir. Birçok çalışmada kadın hastalar restenoz oluşumunda yüksek riskli grup olarak tanımlanmış olmasına rağmen oluşum mekanizmasıyla ilgili net bir etyolojik faktör bulunamamıştır (55)

2.3 CYTOMEGALOVİRÜS (CMV)

2.3.1 Sınıflandırma: CMV, çift iplikli DNA içeren büyük, zarflı virusları içeren Herpesviridae ailesinin bir üyesidir.

Herpes virusları diğer bir çok virüs ailesinden farklı kılan önemli özellikleri bulunmaktadır:

Latentlik ve reaktivasyon: Primer enfeksiyondan sonra virus, klinik örneklerde saptanamamakta ama değişik dokularda (HSV ve VZV sinir dokusunda, EBV ve CMV lenfoid dokuda) aylarca, yıllarca latent kalmaktadır, bu nedenle reaktif olduklarında enfeksiyöz virus yeniden izole edilebilmektedir.

Hücre transformasyonu: Her ne kadar herpes virusların çoğu in vitro koşullarda böyle bir özellik gösterse de, sadece lenfotropik virusların (EBV, HHV-8) klinik olarak lenfoproliferative malignitelerle ilişkileri gösterilmiştir(56-57,58-59).

2.3.2. Tarihçe: ilk olarak 1800 yılların başında hücrede gösterilmeye başlayan CMV son yıllarda yapılan araştırmalarda özellikle AIDS hastalarında oluşturduğu komplikasyonlar ve transplantasyon alanında meydana getirdiği komplikasyonlar nedeni ile irdelenmektedir.

Ayrıca son yıllarda endotel hücrelerini enfekte ederek artrit ve hemorajilere yol açabileceği ve ayrıca aterosklerozda rol oynayabileceği ileri sürülmektedir(60).

2.3.3 Virusun Morfolojisi ve Yapısı:

CMV; 120-200 nm çapında insan herpesviruslarının en büyüğüdür. Çift zincirli DNA içeren çekirdeği 162 kapsomerden oluşmuş, ikozahedral yapıda bir kapsitle sarılmıştır. Virüs, yaklaşık 240 kb'lık DNA içermektedir. Viral DNA 25-35 yapısal protein ve yapısal olmayan proteinleri kodlamaktadır.

2.3.4. Epidemiyoloji

İnsan, CMV'nin bilinen tek enfeksiyon kaynağıdır. CMV bütün dünyada yaşla birlikte artan bir seyirde görülmektedir. İnsan Cytomegalovirus (HCMV) enfeksiyonu endemik olup kötü sosyoekonomik koşullarda enfeksiyon oranı yüksek olarak görülmektedir. Bu durumda sadece hijyen koşulları değil, toplum içi yakın temasta yüksek risk faktörü olarak gündeme gelmektedir(61-62).

Farklı toplumlarda enfeksiyon prevalansı değişkendir. Çok eşlilik, ilk cinsel ilişki yaşı ve korunma yöntemlerinin kullanılmaması gibi faktörler HCMV seroprevalansını etkilemektedir(62). Ülkemizde ise yapılan çalışmalarla HCMV seropozitifliği yüksek oranda saptanmıştır(63-64).

Bilinen bulaşma yolları plasenta yolu, cinsel ilişki, kan transfüzyonu, solid organ ve kemik iliği transplantasyonu ve virüsü çıkaran kişi ile yakın ilişkili olarak sıralanabilir. CMV; idrar, anne sütü, gözyaşı, dışkı, vajinal ve servikal sekresyonlar, kan ve semen gibi pek çok vücut sıvısı ile salınması CMV'nin toplumda yaygın olarak görülmesine neden olmakta, Bu yolla CMV salınımı sürekli veya tekrarlayan şekillerde görülmektedir. Ayrıca enfeksiyon sonrası virusun uzun süre etrafa saçılması, primer enfeksiyon sonrasında aylarca hatta yıllarca ekstrete edilebilmesi yayılımını kolaylaştırmaktadır. Tükürük salgısı ile doğrudan veya kullanılan gereçlerle bulaştığı henüz kesinlik kazanmamıştır(62-64-65).

2.3.5 CMV ve Atheroskleroz:

CMV enfeksiyonu , hem pediatrik hemde erişkin yaş grubunu etkileyen ve oldukça sık görülen bir enfeksiyondur. Herpes ailesinin diğer türleri gibi akut enfeksiyonu takiben dokuda latent kalma ve immunité baskılandığında reaktif olma özelliğine sahiptir.

CMV nin epidemiyolojik çalışmalarında :

- .Genel popülasyonda atheroskleroz yaptığı,
- .Transplant alıcılarında atherosklerozu hızlandırdığı
- .Anjioplasti sonrasında restenozu arttırdığı düşünülmüştür.

Melnick ve arkadaşları karotid endarterektomi yapılan hastalarda düz kas hücrelerinde CMV antijenini göstermişlerdir.(66)

Diğer bir çalışmada ascending aortada atherosklerozu bulunan hastalardan alınan biyopsilerde %25 oranında CMV gösterilebilmiştir.

Koroner anjiyoplastiyi takiben gelen restenoz çalışmalarında restenoz olan bölgeden alınan ateroskleroz plağından yapılan CMV DNA incelemesinde % 58 oranında DNA tespit edilmiştir.

CMV ile enfekte kalp transplantasyonu yapılan immunsupresif hastalarda kalpte atheroskleroz gelişimi daha sık görülmüştür.(66-67)

Kantitatif koroner anjiyografik çalışmalarda koroner aterektomi bölgesinde CMV pozitif olanların negatif olanlara göre daha fazla daralma gözlenmiştir.

2.3.6 Olası Etki Mekanizması:

Etki mekanizmasında iki farklı yol ön plandadır. Doğrudan endotel zararı yada indirek etki ile metabolik zararlanmadır. Genel manada etki mekanizması şu başlıklar altında toplanabilir:

- ..Direk endotelial hücre hasarı
- ..Lipoprotein bozukluğu
- ..Monosit aktivasyon ve sitokin üretimi
- ..Isı şok proteini
- ..Prokoagulan mediatörlerin aktivesinin artması
- .. Akut faz proteinlerinin sentezinin artması.

2.3.6.1 Direkt endotelial hücre hasarı :

Enfeksiyon ajanlarının doğrudan endotelial hasar mekanizması oluşturması direk ateroskleroz sebebi olarak düşünülmüştür.(68).

Bakteri endotoksinlerinin direk endotel hasarı yaptığıda gösterilmiştir. (69) endotoksinler aynı zamanda indirek olarak TX A2 sentezini arttırarakta endotel hücre hasarına neden olur. CMV diğer herpesvirüs aile bireylerinde olduğu gibi direk etki ile endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde transformasyon oluşturarak, indirek etki olarakta T hücre proliferasyonuna sebep olarak vasküler endotelial hasar mekanizması ile ateroskleroza neden olur.(70).

2.3.6.2 lipoprotein bozukuluğu:

CMV koroner anjioplasti yapılmış olan hastalarda genetik transformasyona yardımcı olmakta sonuç olarakta düz kas hücrelerinde P53 inaktive olmakta ve hücrel proliferasyon ile restenoza neden olmaktadır. (71). Sonuç olarak düz kas hücrelerinde disfonksiyonu takiben apoptozis azalır (p53 inaktivasyonuna sekonder olarak) sitokin artar ve lökosit birikimi meydana gelir.

2.3.6.3 monosit aktivasyonu:

CMV enfeksiyonu sonrasında TNF alfa , IL beta ve makrofaj stimüle edici faktörleri arttırarak makrofaj üretimini ve ve lökosit adezyon moleküllerinin üretimi ile aterogenezin artmasına sebep olmaktadır.(69)

2.3.6.4 ısı şok protein ekspresyonu:

Araştırmalar ısı şok proteinine karşı oluşan otoimmün reaksiyon ile aterogenezin tetiklendiğini göstermektedir.(72)

2.3.6.5 Prokoagulan mediatörlerin aktivesinin artması

CMV enfeksiyonuna sekonder olarak endotelial hücrelerde koagülasyon artışının olduğu gösterilmiştir.(73)

2.3.6.6 Akut faz proteinlerinin sentezinin artması:

Direk ettki mekanizmasıyla akut faz reaktanlarının artışının oksidaif stresi arttırdığı ve bununla aterogenez tetiklediği gösterilmiştir.(74)

Aslında tüm bu mekanizmaların özeti ise koagülasyon kaskadının tetiklenmesi , arter duvar hasarı ve hiperkolesterolemiiyi takiben oluşan lipid metabolizma değişikliklerinin atheroskleroza oluşturmalarıdır. (75)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında karotis arter endarterektomi operasyonu geçiren hastalarda karotis arter plağı oluşumuna CMV nin direk etkisini göstermek adına planlanan çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 149748 sayılı toplantısında değerlendirildi ve etik yönden uygun bulundu.

Bu çalışmaya Nisan 2017-haziran 2017 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında karotis endarterektomi operasyonu yapılan, operasyon sonrası düzenli olarak poliklinik kontrollerine gelen 36 hasta rızaları alınarak dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların %58,3'ü (n=21) erkek % 41,7 'si (n=15) kadın olmak üzere toplam 36 olgu ile yapılmıştır. %66,7'si 65 yaş ve üzeri olup , ortalama yaş $67,5 \pm 9,6$ ve ortanca yaş 68'dir (minimum 42 - maksimum 85).

Çalışmaya alınan hastalardaki karotid arter plak kategorizasyonu; ek immunsüpresif durumlar hariç tutularak (malignite , kronik otoimmün hastalık , AIDS vs gibi ...) , bilateral opere olan hastalardan tek taraflı aterom plağın tercihi ve mevcut risk faktörlerinin (DM , HT ,hiperlipidemi ... vs gibi) bir arada değerlendirilmesiyle yapıldı.

Gönüllü her hasta için öncelikle yaş, cinsiyet, boy, kilo verileri kaydedildi.Hastaların beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı.Hipertansiyon tanısı, diabetes mellitus tanısı, kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı, operasyon öncesinde nörolojik semptom varlığı, varsa bilateral KEA operasyonu öyküsü, sigara ve alkol kullanımı öyküsü, varsa geçirilen kardiyovasküler girişimler, aile öyküsü sorgulandı. Hastaların operasyon öncesi yapılan radyolojik görüntüleme sonuçlarından (karotis dupleks USG, BTA, MRA, DSA gibi) preoperatif karotis arter stenoz oranları kaydedildi.

Araştırmanın laboratuvar çalışmaları, İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji/ELISA ve Moleküler Biyoloji laboratuvarlarında yapıldı. Araştırmanın CMV DNA'nın PCR ile tanımlanması işlemi araştırmacı Dr. Mustafa ÖNEL tarafından gerçekleştirildi.

3.1. Örnekleri Hazırlama ve PCR İşlemi

PCR yöntemi ; DNA nın denatürasyonu daha sonra polimerizasyonu (çoğaltılması) prensibine dayanır. Bu işlem defalarca tekrarlanarak laboratuvar tanısı hızlanmış ve kesinlik kazanmıştır (66).

Hastalardan klasik karotis arter endarterektomisi sonrasında alınan Numuneler, steril petri kablara alınarak bisturi ile ön mekanik parçalama işlemi yapıldı. Ardından 2 ml lik steril endorph tuplere alınarak 400 ul doku liziz solusyonu ve 40 ul proteinaz K eklenerek 56°C overnight doku parçalaması yapıldı. (Buffer ATL (cat no: 939011), Proteinaz K (Cat no:19133); qiagen)

Ön liziz aşamasından sonra örneklerin üzerine 600 ul AVE buffer eklenerek Qiasymphony (QSY) otomatik izolasyon cihazı ile izolasyon yapılır. QSY izolasyon cihazı magnetik boncuk teknolojisi ile çalışılmaktadır. İzolasyon için QIASymphony DSP Virus/Pathogen Kit midi (cat no:937055) kullanılarak QSY cihazında CMV RGQ protokolu kullanılarak Total nükleik asit izolasyonu yapılır. İşlem sonucunda 60 ul Nükleik asit elde edilir. İzolasyon işleminin bitmesiyle cihaz CMV pcr için gerekli pipetleme işlemini başlatır. CMV pcr işleminde örnek başına CMV RG Master'dan 25 ul, CMV Mg-Sol 5 ul larak üzerine 20 ul CMV izolatından ekler. Çalışmada kantitasyon yapabilmek için daha önceden artus CMV RGQ kitinde hazır olarak gönderilen konsantrasyonu bilinen Stadartlar eklenir. PCR hazırlama işlemi sonrası örnekler PCR cihazına yüklenerek pcr çalışması yapılır.

PCR çalışması sonrasında örneklerin kopya sayıları cihaz tarafında pcr eklenen standartlara göre otomatik olarak hesaplanır.

PCR analizde Green kanalda CMV örneklerinin kantitasyonu yapılır. Yellow kanalda İzolasyon aşamasında kullandığımız Internal kontrol kontrol edilir. İnternal kontrol İzolasyonun ve pcr aşamasını doğru yapıp yapılmadığını kontrol etmemiz sağlar.

3.2 İstatiksel Analiz:

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların %58,3'ü (n=21) erkek % 41,7 'si (n=15) kadın olmak üzere toplam 36 olgu ile yapılmıştır. %66,7'si 65 yaş ve üzeri olup , ortalama yaş $67,5 \pm 9,6$ ve ortanca yaş 68'dir (minimum 42 - maksimum 85).

Tablo 4.1: Demografik Özelliklere İlişkin Dağılımlar

		n	%
Cinsiyet	Erkek	21	(58,3)
	Kadın	15	(41,7)
Yaş*	65 Yaş Altı	12	(33,3)
	65 Yaş ve Üstü	24	(66,7)
Diyabetes Mellitus	Negatif	12	(33,3)
	Pozitif	24	(66,7)
Hipertansiyon	Negatif	14	(38,9)
	Pozitif	22	(61,1)
Hiperlipidemi	Negatif	16	(44,4)
	Pozitif	20	(55,6)
	Toplam	36	(100,0)

*Ortalama yaş $67,5 \pm 9,6$ ve ortanca yaş 68 (min.: 42 max.:85)

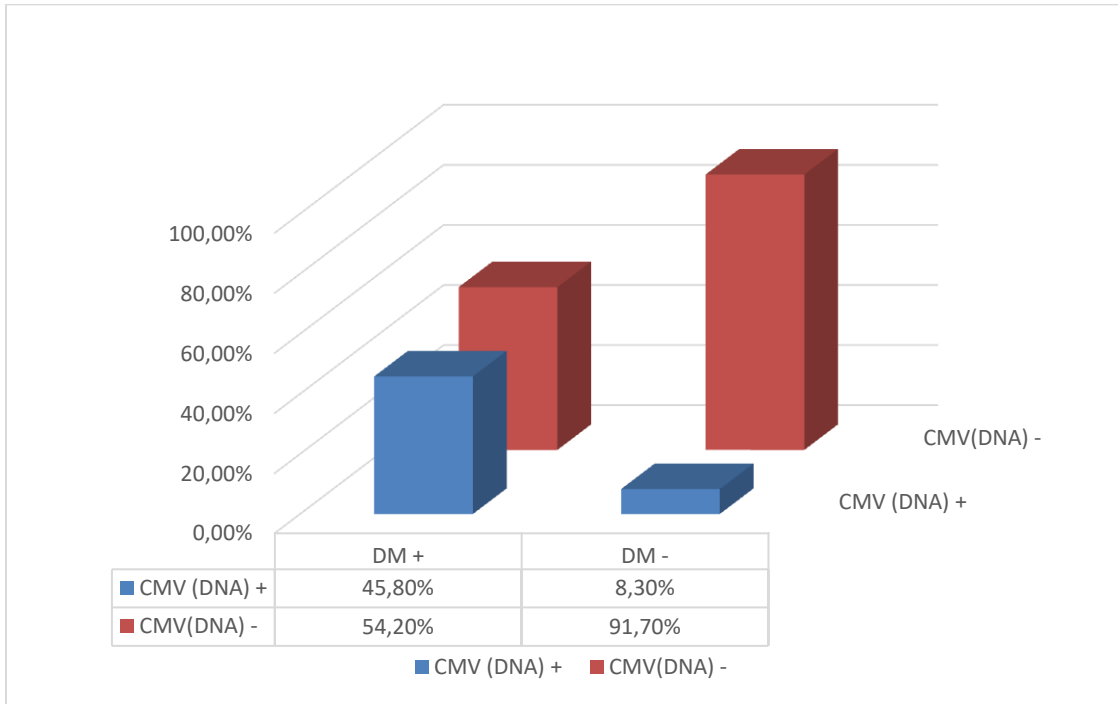
Araştırmamıza katılan 36 hastanın %58,3'ü (n=21) erkek, %66,7'si 65 yaş ve üzeri, %66,7'si DM hastası, %61,1'i HT hastası ve %55,6'sı hiperlipidemi hastasıdır. Ortalama yaş $67,5 \pm 9,6$ ve ortanca yaş 68'dir (minimum 42 - maksimum 85).

Tablo 4.2: CMV (DNA) Pozitifliği ile Cinsiyet, Yaş ve Komorbiditeler Arasındaki İlişki

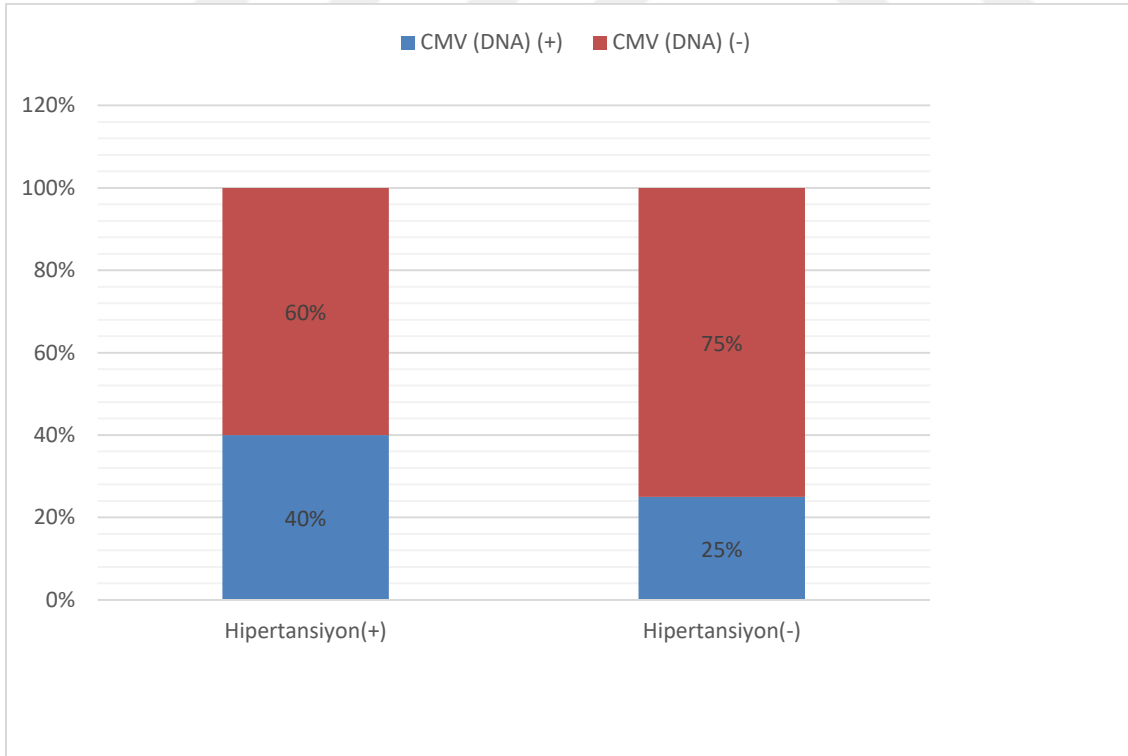
		CMV (DNA)				P
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	14	(66,7)	7	(33,3)	1,00
	Kadın	10	(66,7)	5	(33,3)	
Yaş	65 Yaş Altı	9	(75,0)	3	(25,0)	0,453
	65 Yaş ve Üstü	15	(62,5)	9	(37,5)	
Diyabetes Mellitus	Negatif	11	(91,7)	1	(8,3)	0,024
	Pozitif	13	(54,2)	11	(45,8)	
Hipertansiyon	Negatif	12	(75,0)	4	(25,0)	0,008
	Pozitif	12	(60,0)	8	(40,0)	
Hiperlipidemi	Negatif	13	(92,9)	1	(7,1)	0,343
	Pozitif	11	(50,0)	11	(50,0)	
Bilateral Karotis Darlığı	Negatif	17	(100,0)	0	(,0)	<0,001
	Pozitif	7	(36,8)	12	(63,2)	
Toplam		24	(66,7)	12	(33,3)	

Hastaların plaklarından alınan örneklerdeki CMV (DNA) mevcudiyeti ile cinsiyet, yaş ve komorbiditeler arasındaki ilişki incelendiğinde; DM hastalarında CMV (DNA) pozitifliği (%45,8) anlamlı olarak DM olmayan hastalara (%8,3) göre yüksek bulunmuştur (p:0,024). Benzer şekilde HT hastalarında CMV (DNA) pozitifliği (%40) anlamlı olarak HT olmayan hastalara (%25) göre yüksek bulunmuştur (p:0,008). Ayrıca bilateral karotis darlığı bulunan hastalarda CMV (DNA) pozitifliği (%63) bilateral karotis darlığı bulunmayan hastalara göre (%0) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Şekil 4.1:DM Varlığına Göre CMV(DNA) Dağılımı



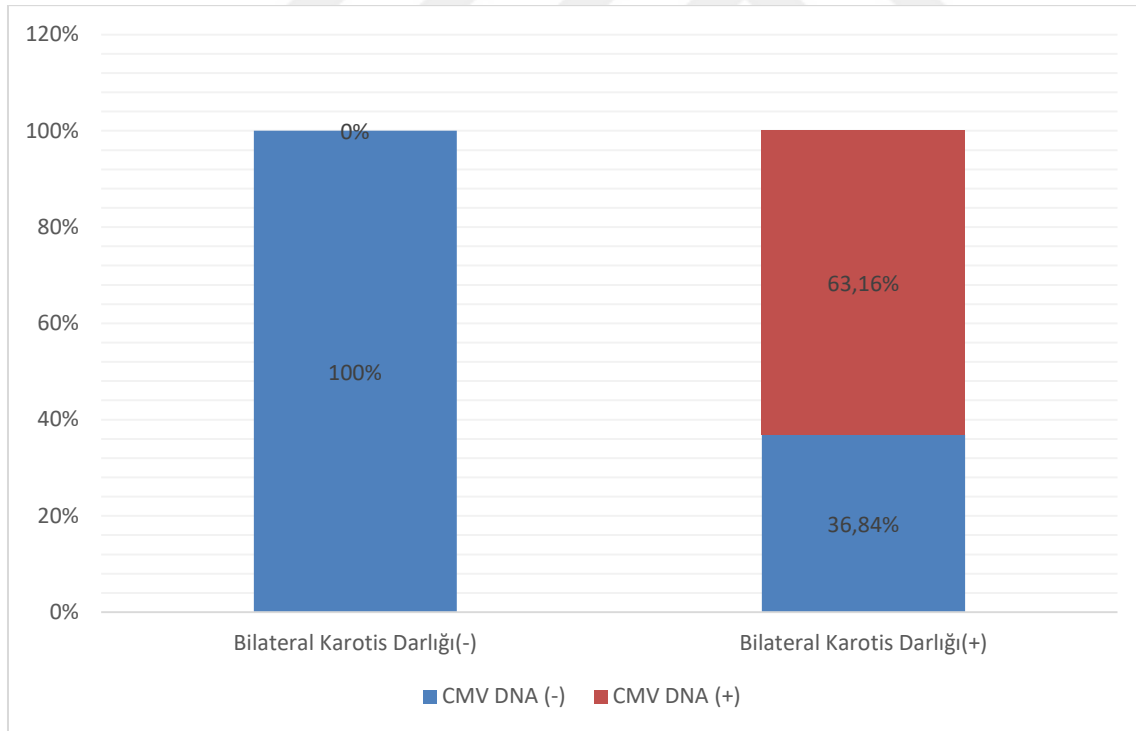
Şekil 4.2: Hipertansiyon Mevcudiyetine Göre CMV (DNA) Oranları



Tablo 4.3: Bilateral Karotis Darlığının Mevcudiyetine Göre CMV DNA Pozitifliği Oranları

BİLATERAL KAROTİS DARLIĞI	CMVDNA				p
	Negatif		Pozitif		
	n	%	n	%	
Negatif	17	(100,)	0	(,00)	<0,001
Pozitif	7	(36,84)	12	(63,16)	

Bilateral Karotis Darlığının mevcudiyetine göre CMV DNA pozitifliği incelendiğinde; CMV DNA pozitiflik oranı Bilateral Karotis Darlığı olan hastalarda (%63,16) anlamlı olarak Bilateral Karotis Darlığı olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur. ($p<0,001$).

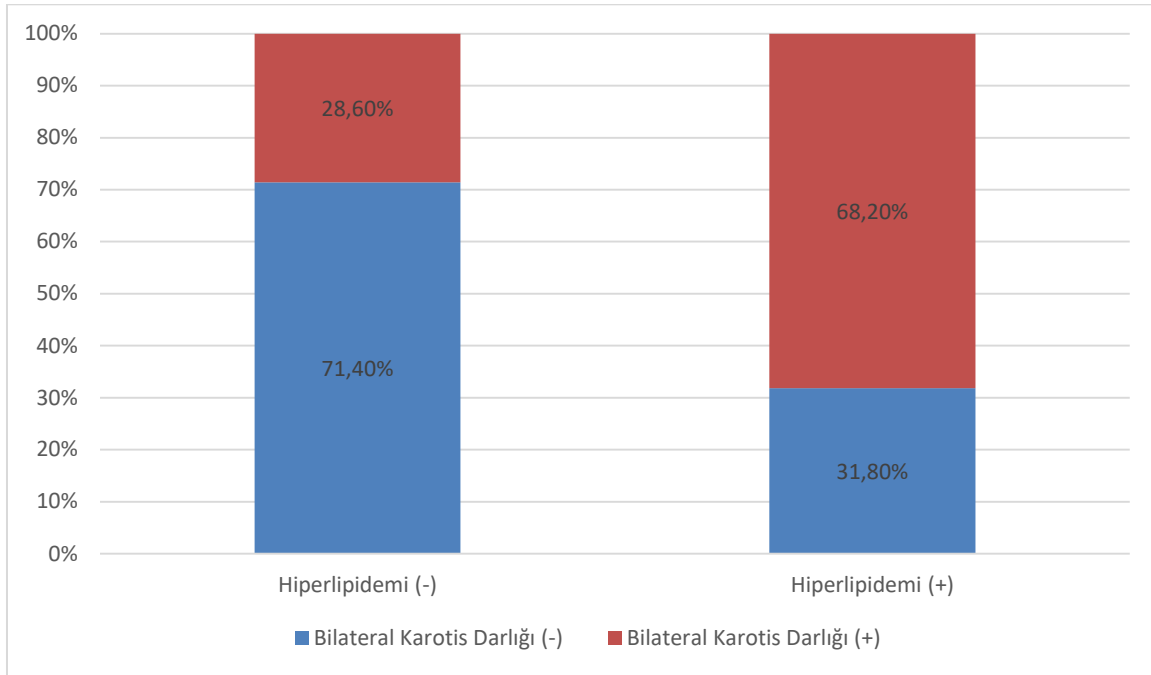
Şekil 4:3 Bilateral Karotis Darlığının Mevcudiyetine göre Göre CMV DNA Pozitifliği Oranlarını Gösteren Grafik

Tablo 4.4: Bilateral Karotis Darlığı ile Cinsiyet, Yaş ve Komorbiditeler Arasındaki İlişki

		Bilateral Karotis Darlığı				P
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	10	(47,6)	11	(52,4)	0,955
	Kadın	7	(46,7)	8	(53,3)	
Yaş	65 Yaş Altı	7	(58,3)	5	(41,7)	0,345
	65 Yaş ve Üstü	10	(41,7)	14	(58,3)	
Diyabetes Mellitus	Negatif	8	(66,7)	4	(33,3)	0,098
	Pozitif	9	(37,5)	15	(62,5)	
Hipertansiyon	Negatif	10	(62,5)	6	(37,5)	0,101
	Pozitif	7	(35,0)	13	(65,0)	
Hiperlipidemi	Negatif	10	(71,4)	4	(28,6)	0,020
	Pozitif	7	(31,8)	15	(68,2)	

Bilateral Karotis Darlığı ile cinsiyet, yaş ve komorbiditeler arasındaki ilişkiye baktığımızda; Hiperlipidemi hastalarında Bilateral Karotis Darlığı (%68,2) anlamlı olarak Hiperlipidemi olmayan hastalara (%28,6) göre yüksek bulunmuştur (p:0,020).

Şekil 4.4: Hiperlipidemi Varlığına Göre Bilateral Karotis Darlığı Mevcudiyetinin Oranları

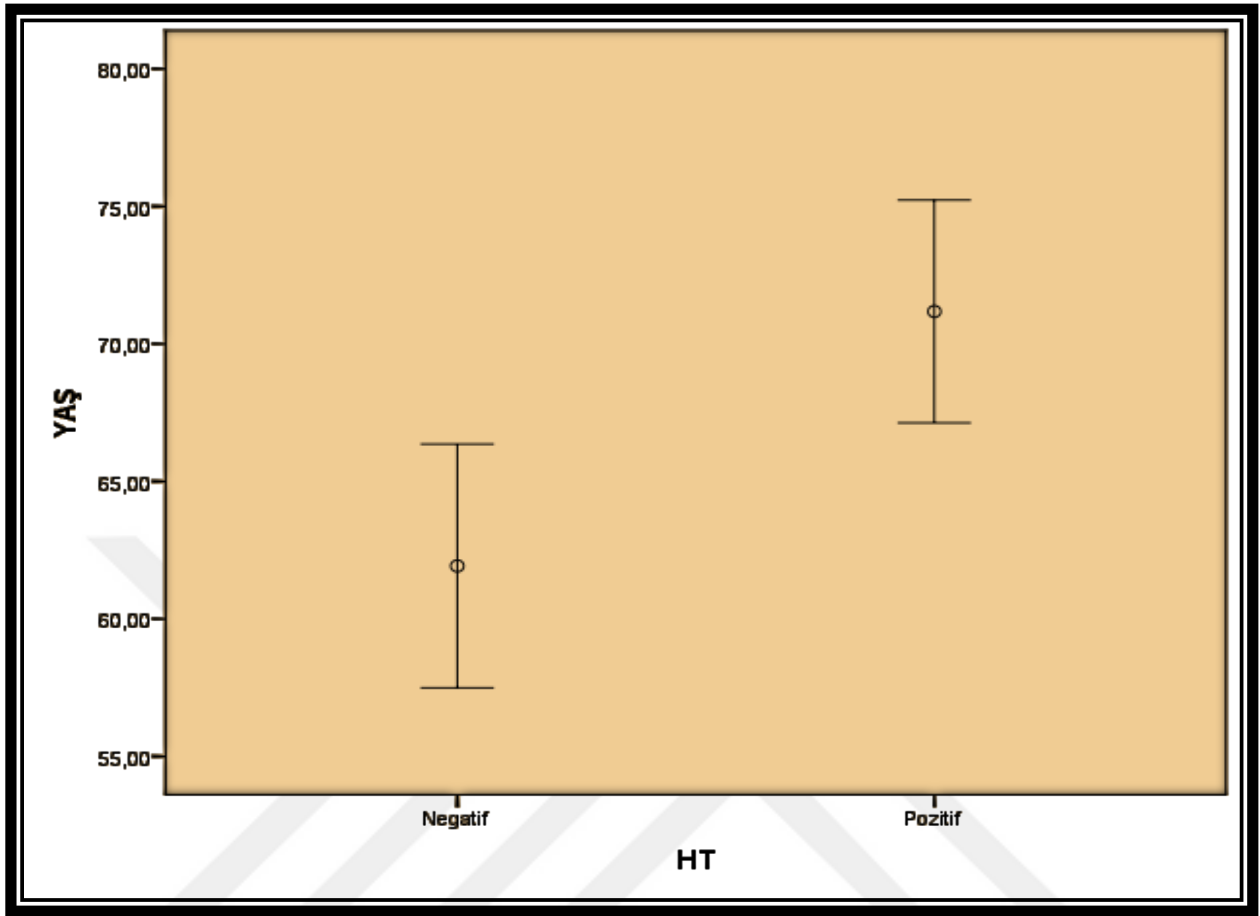


Tablo 4.5 :Cinsiyet , CMV(DNA), Bilateral Karotis Darlığı ve Komorbidite Varlığına Göre Yaş Ortalamaları

		Yaş		p
		Ort.	s.s.	
Cinsiyet	Erkek	68,29	±9,72	0,612
	Kadın	66,60	±9,77	
Diabetes Mellitus	Negatif	69,83	±7,25	0,329
	Pozitif	66,46	±10,60	
Hipertansiyon	Negatif	61,93	±7,67	0,003
	Pozitif	71,18	±9,14	
Hiperlipidemi	Negatif	64,63	±10,69	0,100
	Pozitif	69,95	±8,22	
Bilateral Karotis Darlığı	Negatif	64,53	±8,54	0,071
	Pozitif	70,32	±9,96	
CMV (DNA)	Negatif	65,96	±9,31	0,155
	Pozitif	70,83	±9,85	

Cinsiyet , CMV(DNA), Bilateral Karotis Darlığı ve Komorbidite varlığına göre Yaş ortalamaları incelendiğinde Hipertansiyon hastalarının yaş ortalaması (71,18±9,14)anlamlı olarak hipertansiyon olmayan hastalara (61,93±7,67) göre yüksek bulunmuştur.

Şekil 4.5: Hipertansiyon Varlığına Göre Yaş Ortalamalarının Eror Bar Grafiği

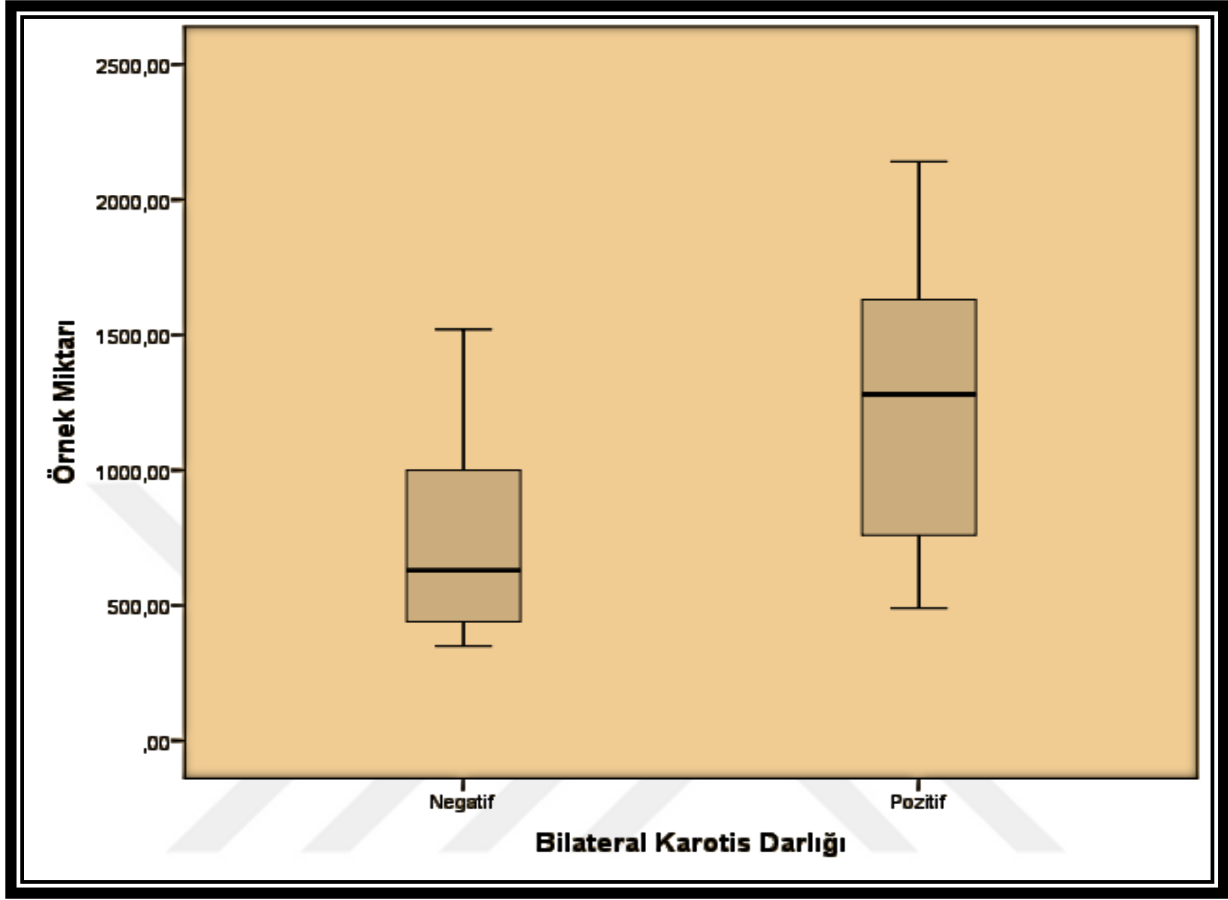


Tablo 4.6: Cinsiyet , CMV(DNA), Bilateral Karotis Darlığı ve Komorbidite Varlığına Göre Hastalardan Alınan Örnek Miktarlarını Karşılaştırılması

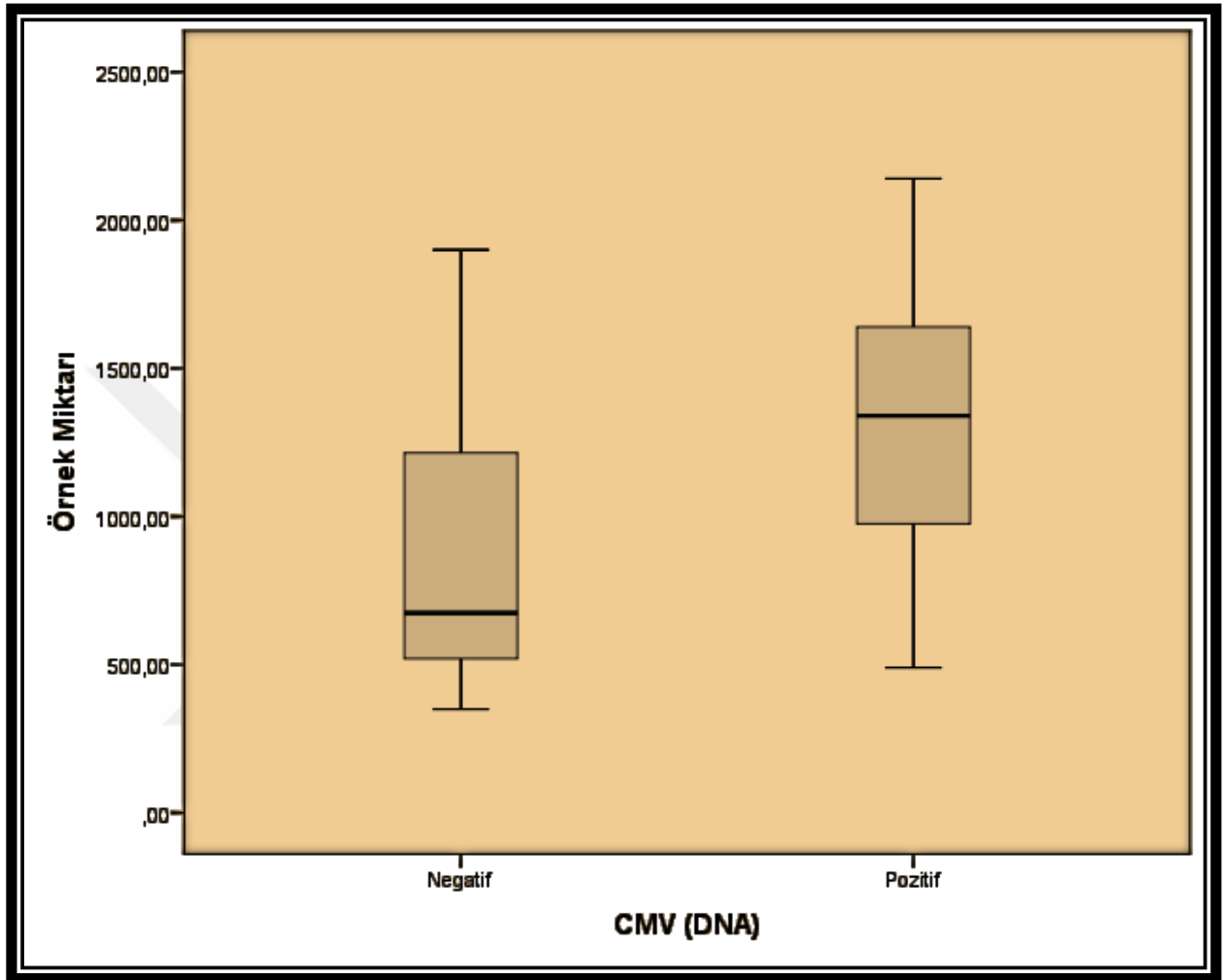
		Örnek Miktarı (mgr)			p
		Ortanca	Ort.	s.s.	
Cinsiyet	Erkek	1000,00	1075,24	±483,71	0,248
	Kadın	670,00	930,67	±576,04	
Diyabetes Mellitus	Negatif	665,00	838,33	±448,61	0,131
	Pozitif	1000,00	1103,33	±541,03	
Hipertansiyon	Negatif	685,00	817,86	±394,25	0,119
	Pozitif	1195,00	1140,45	±560,48	
Hiperlipidemi	Negatif	895,00	1030,00	±563,56	0,949
	Pozitif	890,00	1003,00	±499,34	
Bilateral Karotis Darlığı	Negatif	630,00	757,65	±398,24	0,005
	Pozitif	1280,00	1245,26	±518,39	
CMV (DNA)	Negatif	675,00	865,83	±469,77	0,024
	Pozitif	1340,00	1313,33	±507,23	

Cinsiyet, CMV(DNA), Bilateral Karotis Darlığı ve Komorbidite varlığına göre hastalardan alınan örnek miktarlarını karşılaştırdığımızda Bilateral Karotis Darlığı olan hastalardan alınan örnek miktarlarının ortanca değeri (1280,00) anlamlı olarak Bilateral Karotis Darlığı bulunmayan hastalardan alınan örnek miktarlarının ortanca değerinden büyüktür. Benzer şekilde CMV (DNA) pozitif olan hastalardan alınan örnek miktarlarının ortanca değeri(1340,00) anlamlı şekilde CMV (DNA) negatif olan hastalardan alınan örnek miktarlarının ortanca değerinden(675,00) büyüktür.

Şekil 4.6: Bilateral Karotis Darlığına Göre Örnek Miktarlarının Oranlarını Gösteren Boksör Torbası Grafiği



Şekil 4.7: CMV (DNA) VarlığınaGöre Örnek Miktarlarının Oranlarını Gösteren Boksör Torbası Grafiği



5.TARTIŞMA

Ateroskleroz; miyokard enfarktüs, kronik koroner arter hastalığı ve iskemik inme gibi komplikasyonlara sebep olan, damarların kronik enflamatuar hastalığı olarak tanımlanan ve ölümlere yol açan bir patolojidir(76).

Aterosklerozun potansiyel patolojik mekanizması hala tam olarak açıklanamamakta, özellikle Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, hiperlipidemi, diyabet, genetik faktörler gibi bilinen belli başlı risk faktörlerinin önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Bunların yanısıra *C.pneumoniae*, *H.pylori*, bazı Herpesviruslar gibi enfeksiyon ajanlarının damar dokusunda enflamatuar yanıtı tetikleyici etki yaparak aterosklerotik patolojinin gelişmesinde etkili olabileceğini ileri süren çalışmaların sayısında son yıllarda artış gözlenmiştir(77-78-79).

Aterosklerozla ilişkili en çok üstünde çalışılan viruslardan olan İnsan CMV (HCMV) özellikle immunsuprese konaklarda hastalık oluşturan önemli bir insan patojeni olup, oldukça kompleks bir virus olarak primer enfeksiyon sonrası konakta persistan olarak kalmaktadır. Yapılan çalışmalar arter duvarının CMV için latent bir enfeksiyon alanı olabileceğini ve virusun bu alandaki reaktivasyonunun ateroskleroz gelişiminde etkili olabileceğini öne sürse de henüz bu virusun aterosklerozu primer olarak mı başlattığı yoksa affiniteye bağlı olarak var olan lezyona mı tutunuyor olduğu bir netlik kazanamamıştır(78-79). Aterosklerotik gelişimin ilk olarak endotel hücrelerinin hasarı veya disfonksiyonu ile geliştiği, daha sonra vasküler duvarın permabilitesinin artması ile makrofaj, monosit ve trombositlerin endotele adhezyonun arttığı ve bununla birlikte düz kas hücrelerinin migrasyonu, proliferasyonu, ekstraselüler matris proteinlerinin salınımı gibi olaylar ile intimal incelmanın meydana gelmesi ile aterosklerotik sürecin başladığı ileri sürülmektedir. Bu sürecin başlamasında anahtar adım ise immun yanıt mekanizmaları ve ürünlerinin etkinliği olup, özellikle monosit ve T lenfositlerin intimada toplanarak kümeleşmesidir. Lökositlerin migrasyonu damar duvarında monosit ve T lenfositlerin artışı sağlayan kemoatraktant sitokin ve kemokinlerin regülasyonu sonucu olmakta, epitel hücreler enfekte olduktan sonra sitokinlerin artması, lökositlerin epitele bağlanmasına sebep olmaktadır. Monositlerin latent HCMV'nin arter duvarına transfer olmasını sağladığı düşünülmekte ve böylece virusun aktive ettiği immunolojik ve enflamatuar reaksiyonun intimanın hasarını arttırdığı ve yeni intimanın formasyonuna neden olduğu ileri sürülmektedir(80-81).

20. yüzyılın başlarında William Osler ilk defa aterosklerotik olgularda mikroorganizmaların bir risk faktörü olabileceğini belirttiğinden beri, çeşitli mikroorganizmalar üzerinde moleküler, immunohistokimyasal, serolojik, hayvan modeli temelli çalışmalar yapılmıştır (78-82). Ateroskleroz gelişimi ile ilişkisi üzerinde yıllardır durulan HCMV ile ilgili çok sayıda immunolojik ve moleküler çalışmalar mevcuttur. Chiu ve ark(83), 1997'de 76 karotid arter stenoza olguda yaptıkları çalışmada

50 (%65.8) hastada seropozitiflik bulmuş, fakat kontrol olgularında da CMV antikorunu benzer titrede saptayarak, anlamlı bir farkın olmadığını belirtmişlerdir. 2003 yılında Chen ve ark(84) yaptıkları çalışmada 75 aterosklerotik damar hastalığı olan olgunun 66 (%88)'sında, 22 kontrol olgusunun 17 (%77.3)'sinde CMV-IgG pozitifliği saptamışlar ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını bildirmişlerdir. Watt ve ark(78), 2001 yılında yaptıkları çalışmada 16 hastada %50 oranında, Müller ve ark(85) 2005 yılında 109 internal karotid arter stenozlu hastadan oluşan çalışmada %72.5 oranında CMV-IgG seropozitifliği saptamışlardır. Gredmark-Russ ve ark(86) ise 2009 yılında 22 aterosklerotik temelli abdominal aort anevrizmalı olgudan 10'unun serumundan 9 (%90)'unda CMV-IgG pozitifliği tespit etmişlerdir.

Yaptığımız literatür araştırmasında CMV-IgG seropozitifliği ile cinsiyet arasında sınırlı sayıda yayına ulaşılabilmektedir. Mayr ve ark(87)'nin 2000 yılında karotid ve femoral aterosklerozlu olgularda yaptıkları çalışmada erkeklere göre kadınlarda istatistiki olarak ileri derecede yüksek oranda CMV seropozitifliğin olduğunu saptamışlardır ($p<0.001$). Zhu ve ark(88) ise ateroskleroz temelli koroner arter hastalığı olan olgularda CMV-IgG seropozitifliğinin erkeklerde kadınlara göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir ($p<0.001$). Görüldüğü üzere cinsiyet ile ilgili az sayıda yapılan çalışmalarda CMV-IgG seropozitifliğinin dağılımı çalışmalara göre farklılık göstermektedir.

Mayr ve ark(87) ve yine benzer olarak Zhu ve ark(88), CMV-IgG seropozitiflik oranının ileri yaş ile birlikte arttığını saptamışlardır ($p<0.001$).

Literatür taramasında aterosklerotik zeminli damar hastalığı olup, sigara içen ve içmeyen gruplarda CMV-IgG seropozitifliğinin, hasta kontrol grubu olarak post-stenotik olgular ile sağlıklı kontrol grubu olgularının karşılaştırmasına dayalı ayrıntılı bir araştırma içeren bir yayın dışında veri bulunamamıştır. 2000 yılında Mayr ve ark(87) yaptıkları tek çalışmada, sigara içme ile birlikte CMV seropozitiflik kombinasyonu ateroskleroz gelişiminde anlamlı bir rolünün olmadığını belirtmişlerdir. Buna karşın; 2007 yılında Betjes ve ark(89) Hollanda'da yaptıkları çalışmada aterosklerotik zeminli renal arter hastalığı olan 408 kişi ile yaptıkları çalışmada, sigara içme ve CMV seropozitifliğinin aterosklerotik zeminli hastalık oluşumundaki rolleri multivaryant regresyon analizi ile ayrı ayrı değerlendirilmiş, sigara içmenin Odds ratio'nun (OR) 2.2, CMV seropozitifliğinin OR'sinin 2.7 olduğunu bildirmişlerdir. Görüldüğü üzere ateroskleroz gelişiminde sigara içme ve CMV seropozitifliği birlikteliğinin rolüne ilişkin prospektif yeni, geniş serili çalışmalara gereksinim olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda Hasta Grubuna ait aterosklerotik doku örneklerinden %33,3 (12) CMV-DNA pozitifliği bulunmuştur. Bizim çalışmamıza benzer çalışmalarda Watt ve ark(78), 16 aterosklerotik zeminli karotid arter dokusu, Müller ve ark(85) 53 karotid plakta yaptıkları çalışmada hiçbir doku örneğinde CMV-DNA saptayamamışlardır. Yine Ibrahim ve ark(90) 2005 yılında yaptıkları çalışmada, 46 koroner 2 karotid arterden aldıkları aterosklerotik doku örneklerinde %10 CMV-DNA pozitifliği saptamışlar, buna karşın non-aterosklerotik doku örneklerinde ise CMV-DNA bulamadıklarını ve

aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Ülkemizden Kılıç ve ark(91) 2006'da yaptıkları bir çalışmada koroner, karotid ve abdominal arterlerden alınan aterosklerotik doku örneklerinin %37.9'unda, non-aterosklerotik doku örneklerinin %32.7'sinde CMV-DNA pozitifliği bulmuş, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını belirtmişlerdir.

Uluslararası ve ulusal anlamlı bulunmayan verilerin aksine, Chiu ve ark(83), çalışmalarında 76 karotid arterden aldıkları aterosklerotik hasta doku örneğinin 27 (%35.5)'sinde CMV DNA'yı pozitif bulurken, 20 olguluk kontrol grubunda CMV-DNA bulamamışlardır. Chen ve ark(84) 75 aterosklerotik doku örneği ile yaptıkları ve CMV'nin çok erken (ÇE) ve geç(G) gen bölgelerini hedefleyen çalışmalarında, ÇE gen bölgesinden %13.3, geç gen bölgesinden %58.7 oranında pozitiflik saptarlarken, kontrol grubu olgularında ise sırasıyla %0 ve %4.5 oranında pozitiflik saptamışlar, çalışma ve kontrol grubu olguları arasında anlamlı bir farkın olduğunu bildirmişlerdir. Yine benzer şekilde Wenli ve ark(92) 2001'deki çalışmalarında, 30 aterosklerotik karotid arter dokusunun 26 (%86.7)'sında CMV DNA saptarken, aterosklerotik olmayan kontrol olgularında 30 dokudan 2 (%6.7)'sinde pozitiflik bularak oldukça anlamlı bir fark saptamışlardır. Yi ve ark(93) ise 2008'deki çalışmalarında 35 karotid arter dokusunun 21 (%60)'inde CMV-DNA'yı saptayarak kontrol grubuna göre oldukça anlamlı bir pozitifliğin olduğunu belirtmişlerdir ($p < 0.05$).

Aterosklerotik doku örneklerinde CMV-DNA varlığına ilişkin, her ne kadar bazı uluslararası çalışmalarda CMV-DNA saptanamamış olsa da, bizim çalışmamızda 12 (%33,3) olguda CMV-DNA bulunabilmesi ve pek çok uluslararası çalışmada aterosklerotik doku örneklerinde CMV-DNA varlığının istatistiksel olarak yüksek oranlarda bulunması; CMV'nin ateroskleroz gelişiminde sekonder olarak dokuya affinitesinden ziyade primer ajan olarak ateroskleroz etyopatogenezinde rolü olabileceğine ilişkin iddiaları güçlendirdiğini düşünmekteyiz.

Aterosklerozun bir enflamatuvar süreç olduğu bildirilmekte ise de olayı başlatan mekanizma hala net olarak anlaşılamamıştır. Bu enflamatuvar sürecin başlamasında etkili olduğu öne sürülen CMV'nin etki mekanizmasını araştırmak amacı ile direk olarak insan Cytomegalovirusu tarafından indükte edilen IFN aracılığı ile eksprese olan bir antiviral protein olan Cig5(viperin) üzerinde tek çalışma bulunmuş(94), diğer bir çalışma da cig5'in JC virusu ile ilişkisidir(95). HCMV'nin, fibroblastlarda cig5 (viperin) sentezini indükte ettiği, hatta HCMV enfeksiyonundan önce fibroblastlarda eksprese olduğunda ise viruse karşı direnç sağladığı bildirilmiştir(94). Uluslararası düzeyde virolojik, immunolojik ve moleküler yöntemleri içeren tek seri olgulu çalışmanın sahibi olan Olofsson ve ark(96) yaptıkları çalışmada, insan ve hayvanlarda aterosklerozda viperin ekspresyonunu tespit etmişler, Renal ve karotid arterlerden alınan doku örneklerinde yaptıkları çalışmada aterosklerotik lezyonlarda normal arterlere göre 3,8 kat daha fazla cig5 (viperin) mRNA düzeyi saptayarak anlamlı bir sonuç elde etmişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda vasküler hücrelerin endoteliumda CMV enfeksiyonunun kuvvetli aktivatörlüğü ve enflamatuvar sürecin stimülasyonu ile aterosklerotik arterlerde cig5 (viperin) eksprese edildiği ileri sürülse de aterosklerotik cig5'in CMV'ye bağlanabileceği gibi lezyonlardaki aktif bir immun yanıtın da rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bundan

dolayı araştırmada aterosklerotik cıg5'in mikrobiyal mekanizması ile ilgili karar verebilmek için yeni ve seri olgulu çalışmalara gereksinim olduğunu vurgulamışlardır.



6 . SONUÇ

CMV'nin damar duvarında latent bir enfeksiyon oluşturmaları ve buradan reaktif olarak meydana getirdiği hasarla enflamatuvar bir sürecin oluşmasına ve ateroskleroz gelişimin başlamasına sebep olabileceğini öne süren pek çok çalışma mevcuttur. Bunun yanı sıra bu düşünce ile çelişkili sonuçlar bulan çalışmalara da rastlanmaktadır.

CMV'nin damar duvarında primer olarak aterosklerozu tetikleyici mi yoksa affiniteye bağlı olarak rastlantısal olarak mı burada bulunduğu henüz bir netlik kazanmamıştır. Her ne kadar bizim sonuçlarımız CMV ile ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişkiyi gösteriyor olsa da bu konu ile ilgili yeni çalışmalara gereksinim vardır. Özellikle çalışmamızda da ortaya koyduğumuz sonuçlarda Bilateral Karotis Darlığının mevcudiyetine göre CMV DNA pozitifliği incelendiğinde; CMV DNA pozitiflik oranı Bilateral Karotis Darlığı olan hastalarda (%63,16) anlamlı olarak Bilateral Karotis Darlığı olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur. Yüksek oranlarda pozitiflik göstermesi kronik inflamatuvar sürecin önemli unsurlarından olan CMV nin atheroskleroz temelinde ciddiye alınması gerektiğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque Rupture. J Intern Med 2014; 276: 618-32.
2. Kumar V, Abbas A, Aster J (çeviri:Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U). Robbins temel patoloji. Dokuzuncu baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 2013;335-44.
3. Enar R. Ateroskleroz – Aterotromboz. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Ateroskleroz; Koroner, Serebral, Periferik Arter Tutulumu Sempozyum Dizisi No: 52 .Ekim 2006; s. 9-27.
4. Kan P, Mokin M, Dumont TM, Snyder KV, Siddiqui AH Cervical carotid artery stenosis: latest update on diagnosis and management. Curr Probl Cardiol. 2012 Apr;37(4):127-69.
5. Rutherford's Vascular Surgery. Eight edition. Volume 2. Elsevier Saunders Philadelphia 2014;1456-95.
6. Rutherford's Vascular Surgery. Eight edition. Volume 1. Elsevier Saunders Philadelphia 2014;66.
7. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. Circulation Research. 2014;114:1852-66.
8. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 May. 20(5):1262-75.
9. Gowers WR: On a case of simultaneous embolism of central retinal and middle cerebral arteries. Lancet 1875; 2:794-796.
10. Hunt JR: The role of the carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain with remarks on special features of the symptomatology. Am J Med Sci 1914; 147:704-713.
11. Moniz E, Lima A, deLacerda R: Hemiplegies par thrombose de la carotide interne. Presse Med 1937; 45:977-980.
12. Eastcott HHG, Pickering GW, Rob CG: Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. Lancet 1954; 2:994-996.
13. DeBakey ME: Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency: nineteen year follow-up. JAMA 1975; 233:1083-1085.

14. Bauer RB, Meyer JS, Fields WS, et al: Joint Study of Extracranial Arterial Occlusion III. Progress report of controlled study of long-term survival in patients with and without operation. JAMA 1969; 208:509-518.
15. Thompson JE, Talkington CM: Carotid endarterectomy. Ann Surg 1976; 184:115.
16. Brott T, Thalinger K: The practice of carotid endarterectomy in a large metropolitan area. Stroke 1984; 15:950-955.
17. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with highgrade carotid stenosis. N Engl J Med 1991; 325:445-453.
18. ACST Collaborators Group: The International Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Lancet 2004; 363:1491-1502
- 19- Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 3. baskı. Ankara: Günes Kitabevi,2001; 21- 38.
- 20- Odalar IV. Anatomi ders kitabı. 7.ci baskı. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık 1986;426-439.
- 21- Bahar SZ, Bakaç G. Beyin Kan Dolaşımının Anatomi ve Fizyolojisi,2009;1-6
- 22- Taberas JM. Brain Vascular Disorders. In; Neuroradiology Third Edition. 1996; pp. 401-570
- 23.American Heart Association. 2000 Heart and Stroke Statistical Update.
- 24.Roger VL, Go AS,Lloyd-Jones DM,et al: Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 125:e2–e220,2012.
- 25.Rockman CB, Jacobowitz GR, Gagne PJ, et al. Focused screening for occult carotid artery disease : Patients with known heart disease are at high risk. J Vasc Surg. 2004;39(1):445.
- 26.Abbott AL: Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. Stroke 2009; 40: e573–83.
- 27- Kan P, Mokin M, Dumont TM, Snyder KV, Siddiqui AH Cervical carotid artery stenosis: latest update on diagnosis and management. Curr Probl Cardiol. 2012 Apr;37(4):127-69.
- 228- Foulkes MA, Wolf PA, Price TR,et al: The Stroke Data Bank: Design, methods, and baseline characteristics. Stroke. 19:547-554, 198
- 29- Camejo G, Hurt-Camejo E, Olsson U, Bondjers G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1993;4:385-91.

- 30- Steinberg D. low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance Biol Chem 1997;272:2963-6.
- 31.Benli ÜS: Yaşlılık Karotis Hastalığı ve İnme. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2013;6(1):44-51.
- 32.Bridgers SL: Clinical correlates of Doppler/ultrasound errors in the detection of internal carotid artery occlusion. Stroke. 1989; 20: 612-5.
- 33.Rutherford's Vascular Surgery.Eight edition.Volume 1.Elsevier Saunders Philadelphia 2014;237-8.
- 34.Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ: 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ ASNR /CNS /SAIP /SCAI /SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. Circulation 124:489–532, 2011.
35. Mohler ER, Gornik HL, Gerhard-Herman M, Misra S, Olin JW, Zierler RE: ACCF / ACR / AIUM / ASE/ASN/ICAVL/SCAI/SCCT/SIR/SVM/SVS 2012 appropriate use criteria for peripheral vascular ultrasound and physiological testing part 1: arterial ultrasound and physiological testing. J Am Coll Cardiol 60:242-76,2012.
36. Grant EG Benson CB,Moneta GL, Alexandrov AV, MD, BakerJD,Bluth EI,Carroll BA,Eliasziw M,Gocke J, Hertzberg BS,Katanick S, Needleman L,Pellerito J, Polak JF,Rholl KS,Wooster DL,Zierler E: Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis. Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. Radiology 229:340-6, 2003.
37. Ringer AJ ,German JW, Guterman LR, Hopkins LN: Follow-up of stented carotid arteries by Doppler Ultrasound . Neurosurgery. 2002;51: 639-43.
- 38.Kaufman TJ, Huston J,Mandrekar JN,Schleck CD,Thielen KR,Kallmes DF: Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. Radiology 243:812, 2007.
39. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) .Periferik damar hastalıkları tanı tedavi kılavuzu 2011;10-65.
- 40.Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. Eur Heart J 2009;30:2693-2704.
41. Economopoulos KP, Sergeantanis TN, Tsivgoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of shortterm and long-term outcomes. Stroke 2011;42:687-92.

42. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators . Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis..N Eng J Med 1991;325(7):445-53.
- 43-Ackerstaff RG,van de Vlasakker CJ. Monitoring of brain function during carotid endarterectomy; an analysis of contemporary methods. J Cardiothorasic Vasc Anaesteh. 1998;12:341-7.
44. Rerkasem K,Rothwell PM:Local Versus General Anesthetic for Carotid Endarterectomy. Stroke. 2009;40:e584-85.
45. Rutherford's Vascular Surgery.Eight edition.Volume 2.Elsevier Saunders Philadelphia 2014;1517-38.
46. Marcucci G, Antonelli R, Gabrielli R, Accrocca F, Giordano AG, Siani A: Short longitudinal versus transverse skin incision for carotid endarterectomy: impact on cranial and cervical nerve injuries and esthetic outcome. J Cardiovasc Surg (Torino). 201; 52(2):145-52.
47. Al-Rawi PG, Sigaudou-Roussel D, Gaunt ME. Effect of lignocaine injection in carotid sinus on baroreceptor sensitivity during carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2004; 39(6):1288-94.
- 48- Golledge J,Cuming R,Davies AH ,Greenhalgh RM.Outcome of selective patching following carotid endarterectomy.Endovasc Surg.1996;11458-63
- 49-Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE ,et al.AHA Scientific Statement Guidelines for Carotid Endarterectomy. Circulation. 1998;97:501;9
- 50.AbuRahma AF, Choueiri MA. Cranial and cervical nerve injuries after repeat carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2000; 32(4):649-54.
51. Abou-Chebl A,Yadav JS,Reginelli JP,Bajzer C,Bhatt D,Krieger DW. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: risk factors, prevention, and treatment. J Am Coll Cardiol 43:1596-1601, 2004.
- 52.Ricotta JJ, AbuRahma A,Ascher E,Eskandari M, Faries P, Lal KB . Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary. J Vasc Surg 54:832-6, 2011.
53. Cao P, Giordano G,Rango PD, Zannetti S,Chiesa R,Coppi G,Palombo D,Peinetti F,Spartera C, Stancanelli V, Vecchiati E : Eversion versus conventional carotid endarterectomy: late results of a prospective multicenter randomized trial. J Vasc Surg 31:19-30, 2000.

- 54- AbuRahma AF. Prospective randomized trial of carotid endarterectomy with primary closure and patch angioplasty with saphenous vein, jugular vein, and polytetrafluoroethylene: long-term follow-up. *J.Vasc.surg.* 1998 Feb;27(2):222-32;
- 55- De Borst GJ, Moll F. Biology and treatment of recurrent carotid stenosis. *Cardiovasc Surg* (Torino). 2012 Feb;53(1 Suppl 1):27-34
56. Söyletir G: Herpes virusların Genel Özellikleri. In: Topçu WA, Doğanay M(eds), *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul: 2002;1174-1176.
57. Hodinka R: Cytomegalovirus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover MC(eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edition. ASM, Washington DC: 2003; 1304-18.
58. Ling P, Lednicky JA, Keitel WA, Poston DG, White ZS, Peng R, Liu Z, Mehta SK, Pierson DL, Rooney CM, Vilchez RA, Smith EOP, Butel JS. The Dynamics of Herpesvirus and polyomavirus Reactivation and Shedding in Healthy adults: A 14-Month Longitudinal Study. *J Infect Dis*, 2003; 187:1571-80.
59. Streblow DN, Nelson JA. Models of HCMV latency and reactivation, *Trends in Microbiology* 2003; 11(7): 293-5.
60. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S(eds). *Herpesviruslar*. In: Çolak D, Mutlu D(eds). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. Güneş Kitabevi Ankara: 2004;113-144.
61. Ustaçelebi Ş. İnsan Sitomegalovirusu. In: Bilgiç A, Özacar T. (eds), *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Güneş Kitabevi Ankara: 1999;835-841
62. Başustaoğlu A. İnsan Sitomegalovirusu. In: Çolak D (ed), *Klinik Mikrobiyoloji Cilt 2. Atlas* Kitapçılık Ankara: 2009; 1549-1563.
63. Mete Z, Yenen OŞ. Kan donorleri ve çocuklarda sitomegalovirus (CMV) IgM ve IgG antikor prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 1988; 2(2):227-32.
64. Toppare M, Öztürk O, Kitapçı F, Şenses D, Kaya S, Dilmen U. Türkiye’de 4-12 yaş grubu çocuklarda ELISA methodu ile Sitomegalovirus antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1994;28:166-9.
65. Günhan C: Cytomegalovirüs infeksiyonları. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M(eds): *İnfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul: 2002;1191-7.

66. Greijer AE, Van de Crommert JMG, Stevens SJC, Middeldorp JM. Molecular finespesifity analysis of antibody response to human cytomegalovirus and design of novel syntheticpeptide-based serodiagnostic assays. *J Clin Microbiol* 1999; 37:179-188.
67. Camara R, Fernandez-Ranada JR. Does High Dose Prophylactic Acyclovir Add Benefit in Allogenic Marrow Transplant Recipients Receiving Prophylactic or Preemptive Ganciclovir? *J Infect Dis* 1999; 180:570-1
68. Ignotius W. Fong Emerging relations Between Infections Diseases and Coronary Artery and Atherosclerosis. *CMAJ* ; 163 (1) : 49-56
69. Sandeep Gupta and A. John Camm , Chronic infection chlamydia and coronary heart disease Kluwer Academic publishers ,London , U.K 1999 ; Chapter 2:Associations between infective microorganism and atherosclerosis, page 23-43
70. Chiu B; Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirüs and Herpes Simplex virus in Atherosclerosis of the carotid artery . *Circulation* 1997; 96 :2144-2148
71. Daus H, Özbek C, louk of Evidence for a Pathogenic role and Chlamydia Pneumonia and Cytomegalovirus infection in Coronary Ateroma formation *Cardiology* 1998 Oct ; 90 (2): 83-9
72. Pockley Graham ,Heat shock proteins , inflamation and cardiovascular disease. *carculation* 2002 ; 105:1012-1017.
73. Preidman K. Shah , Plaque Disprution and thrombosis Patential Role of Inflamamation and Infection . *Cardiology clinicvs*, Volume 17 , Number 2 ; May 1999.
74. Shi Y, Takunaga O, Herpes virus infections in atherosclerotic compared with non_atherosclerotic aortic tissue. *pathol Int* 2002 jan ; 52 (1):31-9
75. Sandeep Gupta and A. John Camm , Chronic infection chlamydia and coronary heart disease Kluwer Academic publishers ,London , U.K 1999 ; Chapter7:Aperspective on Chlamydia pneumonia and Coronary HeartDisease. Page: 121-127
76. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138 : 419-420.
77. Castelli W. Epidemiology of coroner artery disease. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
78. Watt S, Aesch P, Lanotte P, Tranquart F. Viral and Bacterial DNA in Carotid Atherosclerotic Lesions. *Eur Clin Microbiol Infec Dis* 2003; 22:99-105
79. Melnick JL, Adam E, Debakey M. Possible role of cytomegalovirus in atherogenesis. *JAMA* 1990; 263: 2204-7.

80. Burnett MS, Durrani S, Stabile E, et al. Murine Cytomegalovirus infection increases aortic expression of proarterosclerosis genes. *Circulation* 2004; 109:893-7.
81. Attannavch TS, Roubalova K, Kucera P, et al. Effect of human cytomegalovirus and glucose on adhesion molecules expression in cultured human endothelial cells. *Acta Virol* 2002; 46:183-6.
82. Rott D, Zhou YF, et al. IL-6 is produced by splenocytes derived from CMV-infected mice in response to CMV antigens, and induces MCP-1 production by endothelial cells: a new mechanistic paradigm for infected-induced atherogenesis. *Atherosclerosis* 2003; 170:223-8.
83. Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong I.W. Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus and Herpes simplex virus in atherosclerosis of carotid artery. *Circulation* 1997; 96: 2144-2148.
84. Chen R, Xiong S, Yang Y, Fu W, Wang Y, Ge J. The relationship between human Cytomegalovirus infection and atherosclerosis development. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2003; 249: 91-96.
85. Müller BT, Huber R, Henrich B, Adams O, Berns G, Siebler M, Jander S, Müller W, Loncar R, Godehardt E, Sandmann W. Chlamydia pneumoniae, Herpes simplex virus and Cytomegalovirus in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. Does infection influence plaque stability?. *Vasa* 2005; 34(3): 163-9.
86. Grandmark-Russ S, Dzabic M, Rahbar A, Wanhainen A, Björck M, Larsson E, Michel J. Söderberg-Naucler C. Active Cytomegalovirus infection in aortic smooth muscle cells from patients with abdominal aortic aneurysm. *J Mol Med* 2009; 87:347-356.
87. Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, Immunity, and Atherosclerosis: Associations of Antibodies to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, and Cytomegalovirus With Immune Reactions to Heat-Shock Protein 60 and Carotid or Femoral Atherosclerosis. *Circulation* 2000, 102:833-839
88. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Csako G, Epstein SE. Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis: The role of inflammation as reflected by elevated C-reactive protein levels. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;34:1738-1743
89. Betjes MGH, Litjens NHR, Zietse R. Seropositivity for cytomegalovirus in patients with end-stage renal disease is strongly associated with atherosclerotic disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3298–3303.
90. Ibrahim AI, Obeid MT, Jouma MJ, Moasis GA, Al-Richane WL, Kindermann I, Boehm M, Roemer K, Mueller-Lantzsch N, Gartner BC. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus and

Epstein-Barr virus DNA in atherosclerotic plaques and in unaffected bypass grafts. *Journal of Clinical Virology* 2005;32: 29-32.

91. Kilic A, Onguru O, Tugcu H, Kilic S, Guney C, Bilge Y. Detection of cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* DNA in arterial walls with grade III atherosclerosis by PCR. *Pol J Microbiol* 2006; 55(4):333-7.

92. Wenli H, Jingzhong L, Shiqin N, Min L, Huaiyin S, Lixin W. Prevalance of CMV in arterial walls and leukocytes in patients with atherosclerosis. *Chinese Medical Journal* 2001; 114(11): 1208-1210.

93. Yi L, Wang D, Feng Z. Detection of Human Cytomegalovirus in Atherosclerotic Carotid Arteries in Humans. *J Formos Med Assoc* 2008; 107(10): 774-81.

94. Chin KC, Cresswell P. Viperin (cig5), an IFN-inducible antiviral protein directly induced by human cytomegalovirus. *PNAS* 2001; 98(26): 15125-15130.

95. Verma S, Ziegler K, Ananthula P, Co JK, Frisque RJ, Yanagihara R, Nerurkar VR. JC virus induced altered patterns of cellular gene expression: interferon-inducible genes as major transcriptional targets. *Virology* 2006; 345(2): 457-67.

96. P.S. Olofsson, K. Jatta, D. Wågsäter, S. Gredmark, U. Hedin, G. Paulsson-Berne, C. Söderberg-Nauclér, G.K. Hansson and A. Sirsjö. The Antiviral Cytomegalovirus Inducible Gene 5/Viperin Is Expressed in Atherosclerosis and Regulated by Proinflammatory Agents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:113-116