

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK
ANABİLİM DALI

**KAROTİS ATEROSKLEROTİK HASTALIĞINDA
DUYARLI PLAK YAPISININ
GÖRÜNTÜLENMESİNDE MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ**

DR. FEYZA AKAY

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK
ANABİLİM DALI

**KAROTİS ATEROSKLEROTİK HASTALIĞINDA
DUYARLI PLAK YAPISININ
GÖRÜNTÜLENMESİNDE MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ**

DR. FEYZA AKAY

İZMİR-2009

SDY C @M L @M OQNE- CQ- ROKDXL @M L DM

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 2008.KB.SAG.017
sayı ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

- 2.1. İskemik İnme ve Risk Faktörleri
- 2.2. Ateroskleroz Nedir?
- 2.3. Ateroskleroz Epidemiyolojisi
- 2.4. Ateroskleroz Gelişiminde Risk Faktörleri
- 2.5. Arter Duvarının Yapısı
- 2.6. Aterosklerozun patogenezi
- 2.7. American Heart Association (AHA) Ateroskleroz Sınıflaması
- 2.8. Karotis Aterom Plağını Değerlendirmede Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri
- 2.8. Karotis Darlıklarında Endarterektomi Operasyonu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

- 3.1. Çalışma Popülasyonu
- 3.2. MR İncelemesi Görüntüleme Protokolü
- 3.3. Plak Eksizyonu ve Histopatolojik İnceleme
- 3.4. Görüntülerin Değerlendirilmesi ve Histopatoloji Bulgularıyla Eşleştirme
- 3.5. Plak İçeriğinin Değerlendirilmesi
- 3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

4. BULGULAR

5. OLGU ÖRNEKLERİ

6. TARTIŞMA

7. SONUÇ

8. ÖZETLER

Türkçe Özet

İngilizce Özet

9. KAYNAKLAR

10. EKLER

TABLO ve RESİM LİSTESİ

Resim 1: AHA- 4 Fibroateroma

Resim 2: AHA- 6 Komplike plak

Resim 3: İnce başlıklı fibroaterom

Tablo 1: Olguların semptomlara göre dağılımı ve oranları

Tablo 2: NASCET sınıflamasına göre olguların karotid darlık derecelerinin dağılımı

Tablo 3: Aterom plağındaki nekrotik çekirdeğin çeşitli sekanslarda sinyal ölçümleri

Tablo 4: Aterom plağındaki kanama ürünlerinin çeşitli sekanslarda sinyal ölçümleri

KISALTMA LİSTESİ

MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
DSA:	Dijital çıkartma anjiyografisi
BTA:	BT anjiyografi
MRA:	Manyetik Rezonans anjiyografi
ICA:	İnternal karotid arter
MCA:	Orta serebral arter
PCA:	Posterior serebral arter
ECA:	Eksternal karotid arter
TIA:	Geçici iskemik atak
MI:	Myokard infarktüsü
DDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
ÇDDL:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
YDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT:	Hipertansiyon
DM:	Diabetes Mellitus
MCP-1:	Macrophage chemotactic protein I
MCSF:	Macrophage colony stimulating factor
AHA:	American Heart Association
EM:	Ekstaselüler matriks
MMP:	Matriks metalloproteaz
VEGF:	Vascular endothelial growth factor
NASCET:	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
ECST:	European Carotid Surgery Trial
3D TOF MRA :	Üç boyutlu time of flight MR anjiyografi
PD:	Proton dansite
FOV:	Field of view
DIR:	Double inversion recovery
NK:	Nekrotik çekirdek

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi sırasında her aşamada destek olan ve büyük emeği bulunan tez danışman hocam Sn. Prof. Dr. Süleyman Men'e, klinik olarak bilgi ve tecrübelerini paylaşan Sn. Doç Dr. Özalp Karabay'a, Sn. Doç Dr. Vesile Öztürk'e, patoloji değerlendirmelerini yapan Sn. Prof Dr. Tülay Canda'ya ve Sn. Uzm. Dr Merih Güray'a şükranlarımı sunarım.

Bu fırsatla, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmem için bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Oğuz Dicle olmak üzere tüm DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve radyoloji çalışanlarıma teşekkür ederim.

Bana her konuda güvenen ve destek olan aileme teşekkür ederim.

**Dr. Feyza AKAY
İZMİR-2009**

1. GİRİŞ VE AMAC:

İnme, kalp hastalıkları ve kanserden sonra tüm dünyada ölüm sebepleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (1). İnme sebepleri arasında iskemik inme ilk sıradayken (%88) bunu intraserebral kanamalar (%9) ve subaraknoid kanamalar (%3) takip etmektedir (2). Karotid bifurkasyon düzeyindeki aterosklerotik plaklar iskemik inmenin en önde gelen sebebidir. Karotid arterdeki darlık derecesi semptomatik hastalarda inme riski ile yakından ilişkilidir (3).

Ateroskleroz damar duvarının sistemik hastalığı olup bunun için bilinen risk faktörleri de yine sistemik kaynaklıdır. Aterosklerotik plakların vasküler ağaçtaki yerleri ile sistemik ateroskleroz arasında bir bağlantı var gibi görünmektedir. Yapılan çalışmalarda periferik damar hastalığı ve karotid aterosklerozun koroner arter hastalığına eşlik ettiği gözlenmektedir (4).

Radyolojik tanı yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte semptomatik hastaların yanı sıra asemptomatik hastalarda da gitgide daha çok sayıda karotid ateroskleroz gösterilmeye başlanmıştır. Asemptomatik plakların varlığı şu soruları akla getirmiştir: aynı kişide aynı genetik ve çevresel risk faktörleri ve çoğu zaman bilateral karotid plak olduğu halde nörolojik komplikasyonlar neden tek taraflı gelişmektedir? Asemptomatik hastada ya da semptomatik hastanın asemptomatik tarafındaki plak hangi ölçüde risk oluşturmaktadır? Bir karotid plağın oluşturduğu riskin ölçülmesinde kullanılan ve büyük karşılaştırmalı çalışmalarla değeri kanıtlanmış tek ölçüt darlık derecesidir. Ancak elimizdeki bu tek ölçütün özellikle asemptomatik hastaların tedavisinde değeri kısıtlıdır. Ayrıca ani ölümle sonuçlanan koroner arter hastalığı olanlardaki post mortem çalışmalar bir grup plağın %50'nin çok altında darlık oluşturduğu halde plak ruptürü gibi süreçlerle arterin trombotik tıkanmasına neden olabileceğini göstermektedir. Plak yapısının aydınlatılması güncel bir konu olup gerek koroner gerekse karotid plak morfolojisine yönelik veriler son yıllarda artmaktadır. Semptomatik ve asemptomatik karotid plakların birbirinden farkları hakkında güncel bilgiler endarterektomi operasyonu spesimenlerinin histolojik analizine dayanmaktadır. Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda darlık derecesi kadar karotid plak morfolojisinin de inme riski açısından önemli bir faktör olduğu anlaşılmaktadır (5,6).

Aterogenez mekanizması hala net olmamakla birlikte hasar-yanıt teorisi genel kabul görmektedir. Hasarlanan damar duvarına dolaşımdaki monositlerin infiltre olması kolesterol yüklü makrofajların subendotelyal akümülyasyonu ile sonuçlanmakta ve yağlı çizgilenme adı verilen lezyon oluşmaktadır. Klinik açıdan çok önemi olmayan bu lezyonlar yağdan zengin nekrotik çekirdeğe ve düz kas hücrelerine sahip daha gelişmiş lezyonların oluşumunda öncüdür. Bu düz kas hücreleri ekstrasellüler matriksle beraber nekrotik çekirdeği kapatan ince bir fibröz başlık oluştururlar. Kalsifikasyon, yüzeysel ülserasyon ve lezyonu penetre eden damarlardan gelişen kanama, plak içeriğinin kompleks bir hal almasına neden olur (1). Aterosklerotik plaklar büyüyerek tüm damar lümenini tıkayabilir; ancak trombüs oluşumuna bağlı olarak damarın akut tıkanması daha ciddi bir klinik olaydır. Trombüs oluşumu aterosklerotik plağın yüzeyini kaplayan fibröz başlığın yırtılması ve erozyonu ile ilişkilidir. Yakın zamanlı çalışmalar plağın büyüklüğünden çok plak içeriğinin hastalığın ciddiyeti ve plak yırtılması riskini belirlediğini göstermektedir (7,8). Bu bakış açısıyla plak içeriğini karakterize etmek için kullanılacak non invaziv bir metod klinik riski belirlemede çok yararlı olacaktır. Karotid arteriyel sistemi değerlendirmede yaygın olarak kullanılan dijital çıkartma anjiyografisi (DSA), bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) ve Manyetik Rezonans anjiyografi (MRA) ve ultrasonografi damar lümenindeki daralma oranını noninvaziv olarak tanımlayabilme olanağı verse de damar duvar kalınlığı, plak yapısı ve içeriğini göstermede yetersiz kalmaktadır (8). Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), mükemmel yumuşak doku kontrastı ile tüm non invaziv görüntüleme metodları içinde en iyi yöntemlerden biri olup fibrotik, yağlı, kalsifik ya da trombotik plak içeriğini farklı tekniklerle birbirinden ayırt edebilme yeteneğine sahiptir.

Bu çalışmadaki amaçlarımız: semptomatik ve asemptomatik karotid plak morfolojisini histopatolojik olarak belirlemek, histopatolojik kesitlerle eşleştirilen MRG kesitlerinde plak bileşenlerinin görüntülemeye yansıyor yansımadığını saptamak ve plak bileşenleri MRG ile görüntülenebiliyorsa bunların MRG görüntüleme özelliklerini tanımlamaktır.

Çalışma başlangıcındaki hipotezlerimiz: semptomatik hastalarda asemptomatiklerle kıyaslandığında daha yüksek oranda plak içi kanama, nekrotik çekirdek boyutunda artış, fibröz başlıkta incelme, plak içinde inflamatuvar hücre yoğunluğunda artış ve fibröz başlıkta düz kas hücre yoğunluğunda azalma saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. İSKEMİK İNME VE RİSK FAKTÖRLERİ :

İnme, kalp hastalıkları ve kanserden sonra tüm dünyada ölüm sebepleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl inme geçiren 700000 kişiden yaklaşık 200000'ini tekrarlayan inme atakları geçiren hastalar, kalan 500000'ini ise ilk defa inme geçirenler oluşturmaktadır. Her yıl yaklaşık 270000 kişi inme nedeniyle yaşamını yitirmektedir (1). İlk ataktan sonra hastaların %14 'ünde bir yıl içinde yeni inme atağı oluşmaktadır. İnme, bir çok hastalığa göre uzun dönemde daha fazla sakatlığa neden olmakta ve ABD 'de direkt ve indirekt olarak her yıl yaklaşık 57,9 milyon dolar maliyete neden olmaktadır.

İnme sebepleri arasında iskemik inme-serebral infarktlar (%88) ilk sıradadır (2). İskemi beynin bir bölümü ya da tamamına kan akımının azalması olup 1 gram serebral dokuda dakikalık kan akımı 0,6 ml altına indiğinde geçici iskemi ortaya çıkmakta; 0,1-0,2 ml/dk altına indiğinde ise nöronal ölümler başlamaktadır (9,10). Serebral kan akımının azalmasına neden olan vasküler tıkaçıcı olaylar genelde fokal olmakla birlikte diffüz de olabilir. Tıkaçıcı hastalığın temelinde çoğunlukla arteriyel obstrüksiyon yer almakla birlikte venöz hastalıklar da iskemiye yol açabilir. İnternel karotid arter (ICA), orta serebral arter (MCA) ve posterior serebral arter (PCA) oklüzyonları iskemik inme nedenleri içinde ilk sırada olup tüm inmelerin %40-%50' sinden sorumludur (9). İskemik olaylar iki mekanizma sonucu ortaya çıkar: İntrakraniyal embolizm ve düşük perfüzyon (hemodinamik veya distal yetersizlik). Aterom plağı üzerindeki trombosit-fibrin trombüsleri koparak distal intrakraniyal damarların tıkanmasına neden olabilir. ICA stenozu veya oklüzyonu sırasında oluşan düşük perfüzyon akımı retina veya serebral hemisferde iskemiye yol açar. Kollateral dolaşımın yetersiz olduğu bölgelerde distal yetersizlik ortaya çıkar. Ekstrakraniyal ICA'nın stenoz veya oklüzyonunda ortaya çıkan klinik belirtiler çok farklı olabilir. Hastaların bir bölümünde ICA belirti vermeden tıkanabilir. Willis poligonu iyi çalışıyorsa, ECA-ICA arasındaki kollateraller iyi gelişmiş ise hastada klinik bulgu ortaya çıkmaz. Hastaların bir bölümünde ise geçici iskemik ataklar (TIA) veya değişik ağırlıkta inme görülür.

İnme prevalansı siyah ırkta ve erkeklerde en yüksektir (11). İlk inme ile bağlantılı risk faktörleri değerlendirildiğinde ateroskleroza zemin hazırlayan vasküler risk faktörleri

(hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi) ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler (sigara ve alkol kullanımı, obezite, sedanter yaşam tarzı) ön plana çıkmaktadır (12,13). Tekrarlayan inme atakları oluşumunda ise diabet, önceki çoklu inme atakları, ilk inme sonrası felç ve geniş arter aterosklerozu öncelikli risk faktörleridir (14,15).

2.2.ATEROSKLEROZ NEDİR?

Arteriyoskleroz, arterlerde kalınlaşma ve esneklik kaybına yol açan üç damar hastalığı için kullanılan genel terimdir (16,17):

Baskın tip, sıklıkla santralde lipidden zengin çekirdek içeren intimal yağlı plak formasyon ile karakterli **ateroskleroz**dur. Nitekim ateroskleroz terimi Yunanca yulafı ya da sütlü lapa anlamındaki *atera*'dan gelmektedir.

Arteriyosklerozun ikinci morfolojik formu m.üsk.arterlerin media tabakasında kalsifikasyonla karakterli **Mönckeberg'in mediyal kalsifik sklerozisi** dir. Genellikle 50 yaşın üstündeki kişilerde orta çaplı m.üsk.arterlerde rastlanır. Kalsifikasyonlar düzensiz mediyal tabakalar veya ayrı ayrı yerleşmiş transvers halkalar şeklinde olup palpasyonda nodülerite oluştururlar ve radyolojik olarak görüntülenebilirler. Nadiren kalsifik birikimler kemikleşirler. Bu mediyal lezyonlar damar lümenine etki etmedikleri için mediyal kalsifik skleroz büyük oranda sadece anatomik bir ilgi konusudur. Bununla birlikte etkilenen damarlarda ateroskleroz gelişebilir.

Küçük arter ve arteriyollerin hastalıkları-**arteriyosklerozis** üçüncü tiptir. Küçük damar sklerozisi en sık hipertansiyon ve diabetes mellitus ile birlikte dir. Hastalığın nedeni ve gelişim hızına bağlı olarak hyalin ve hiperplastik olmak üzere iki anatomik varyantı vardır. Her ikisi de lümeninde daralmayla birlikte damar duvarlarında kalınlaşmaya neden olur ve sonuçta dokularda veya organlarda iskemik hasara yol açabilir.

2.3.ATEROSKLEROZ EPİDEMİYOLOJİSİ:

Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol alır. Bu nedenle patofizyolojisi ve önlenme yöntemleri en çok araştırılan konulardan biridir. Her arter etkilenebileceği halde ana hedefleri aort, koroner ve serebral arterlerdir. Koroner ateroskleroz iskemik kalp hastalığına yol açarak myokard infarktüsü gelişimine neden olabilir ki bu durum tek başına ABD'deki ölümlerin %20-25 'inden sorumludur (2,3). İnmenin esas nedeni de serebral arterlerin aterotrombotik hastalığıdır. Ayrıca ateroskleroz abdominal aort anevrizması, barsaklar ve alt ekstremitelerin iskemik hastalıklarının da ana nedenidir.

Hastalık erken çocukluk döneminde başlar ve dekadlar boyunca yavaş yavaş ilerler. Esas itibariyle Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda ve diğer gelişmiş ülkelerde yaygındır. Bir çok gelişmiş ülkede ateroskleroz ve sekelleri neredeyse epidemik oranlarda kabul edilmektedir. Buna karşın 1968-1984 yılları arasında ABD'de iskemik kalp hastalıklarından ölüm oranında yaklaşık %40, inmeye bağlı ölümlerde ise %53 oranında azalma olmuştur (2,3). Bu durum sigara kullanımında azalma, kolesterolün ve doymuş yağ asitlerinin daha az tüketilmesi, hipertansiyonun daha iyi kontrol edilmesi ve ölümcül olmayan myokardial infarktlerin tedavisindeki gelişmelere bir ölçüde bağlanabilir.

2.4. ATEROSKLEROZ GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ:

Risk faktörleri yapısal (değiştirilemeyen) ve kazanılmış (kontrol altına alınabilecek) olarak ikiye ayrılabilir (16,17).

Yapısal risk faktörleri yaş, cinsiyet ve ailesel predispozisyonudur.

Yaş: Önemli bir etkidir. Aterosklerozun (AS) erken lezyonları çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen iskemik kalp hastalığından (IKH) ölümlerle belirlenen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda bile her dekada artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar myokard infarktüsü (MI) insidansında yaklaşık beş kat artış vardır.

Cinsiyet: Diğer faktörler eşitse erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Diabet, ailesel hiperlipidemi ve ciddi hipertansiyona neden olan hastalıklar

olmadığı sürece premenopozal kadınlarda MI nadirdir. Yedinci-sekizinci dekatta ise MI sıklığı her iki cinsiyette eşitlenir.

Ailesel yatkınlık: Ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığına iyi tanımlanmış bir ailesel yatkınlık vardır. Bazı durumlarda bu hipertansiyon ve diyabet gibi diğer risk faktörlerinin ailesel kümelenmesi ile ilgilidir. Diğerlerinde ise ileri derecede yüksek kan lipidleri ile sonuçlanan herediter lipoprotein metabolizma bozuklukları ile ilişkilidir.

En azından kısman kontrol altına alınabilecek kazanılmış risk faktörleri hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diabetir.

Hiperlipidemi: Ateroskleroz için evrensel olarak kabul edilmiş temel risk faktörüdür. Verilerin çoğu özellikle hiperkolesterolemiyi göstermektedir. Fakat onun kadar belirgin olmamakla birlikte hipertrigliseridemi de rol oynayabilir. Birçok geniş ölçekli epidemiyolojik analiz, iskemik kalp hastalığından ölüm oranı temel alınarak değerlendirildiğinde, total plazma kolesterol veya düşük dansiteli lipoprotein (DDL) seviyesi ile aterosklerozun ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Total kolesterol seviyesi yükseldikçe semptomatik ve ölümcül aterosklerotik hastalık riski de artar. Risk altında olanları olmayanlardan ayıran net bir eşik yoktur ancak genel olarak total serum kolesterol seviyesi 150 mg / dl altında olanlarda aterosklerotik olaylar çok nadirdir. Çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) seviyesi yüksekliği ile kendini belli eden hipertrigliseridemi de bir miktar artmış risk taşır. Hiperkolesterolemiye neden olan genetik ve edinsel hastalıklar (familyal hiperkolesterolemi, hipotiroidi, diyabet) prematür ve ağır ateroskleroza yola açar. Örnek olarak homozigot ailevi hiperkolesterolemi 20 yaşından önce myokard infarktüsü ile birlikte gelir. Serum kolesterol seviyesi düşürüldüğünde hayvan deneylerinde aylar içinde bazı aterosklerotik plakların gerilediği veya ilerlemesinin durduğuna ve seçilmiş hastalarda kardiovasküler mortalite riskinin azaldığına dair raporlar vardır.

Bu noktada yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) seviyesi ile semptomatik ateroskleroz arasındaki ters ilişkiyi vurgulamak gerekir. YDL, kolesterolün aksi yönde taşınmasına katılır ve bu lipidin hücrelerden aterosklerotik plaklardan mobilize edilerek safra ile atılması için karaciğere taşıdığına inanılır. YDL seviyesi ne kadar yüksekse iskemik kalp hastalığı riski de o kadar düşüktür.

Hipertansiyon: Her yaşta ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür ve 45 yaşından sonra hiperkolesterolemiden daha önemli de olabilir. Kan basıncı 160/95 mm Hg üzerinde olan 45-62 yaşındaki erkekler kan basıncı 140/90 mm Hg ve altında olanlardan beş kat daha fazla iskemik kalp hastalığı riski taşırlar. Artan riskte hem sistolik hem de diyastolik seviyeler önemlidir.

Sigara: Kadınlarda aterosklerozun insidansı ve ağırlığının son yıllardaki göreceli artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sigaranın bırakılması bu artmış riski zaman içinde azaltır.

Diabetes mellitus: Hiperkolesterolemiyi uyarır ve bariz olarak ateroskleroza eğilimi artırır. Diğer faktörler aynı olduğunda diabetiklerde myokard infarktüsü insidansı nondiabetiklerin iki katıdır. Aynı zamanda inme için artmış risk ve alt ekstremitelerde ateroskleroza bağlı gangrende 100 kat risk artışı vardır.

Diğer faktörler: Daha belirsiz ve ölçümü güç riskler olduklarından minör veya yumuşak risk faktörleri olarak da adlandırılırlar. Bu faktörler: yetersiz düzenli fiziksel aktivite, A tipi kişilik davranışı ile rekabetçi, stresli yaşam biçimi, obezite, oral kontraseptif kullanımı, hiperürisemi, yüksek karbonhidrat alımı ve hiperhomosisteinemidir. Hiperhomosisteineminin aterosklerozdaki yeri son yıllarda dikkat çekmiş olup üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

Çok sayıda risk faktörünün varlığı kümülatif etkiye neden olmaktadır. Örneğin hiperlipidemi, hipertansiyon ve sigara gibi üç risk faktörüne sahip kişilerde hiçbir riski olmayanlardan yedi kat fazla myokard infarktüsü gelişmektedir. Ancak aksi de aynı derecede önemlidir. Ateroskleroz hiçbir bariz risk faktörü olmadığında da gelişebilir. Hatta son derece tedbirli yaşayan ve belirgin bir genetik yatkınlığı olmayanlar da bu hastalığa karşı bağışık değildir.

2.5. ARTER DUVARININ YAPISI:

Dolaşım sisteminde çoğu damar duvarında üç katman bulunur:

Tunica İntima: Damar duvarının lüminal yüzeyde olan en iç katmanıdır. Tek katlı oldukça ince ve yassı epitelial hücrelerden (endotelyum) ve ince bağ dokusundan oluşur. Vasküler endotel, birçok sentez ve metabolik özellikleri olan multifonksiyonel bir dokudur. Vasküler lümeden küçük ve büyük moleküllerin geçişini kontroleden yarı geçirgen bir membrandır. Kan akımı ve vasküler direncin kontrolünde, hormon metabolizmasında, inflamatuvar reaksiyonlarda, özellikle düz kas hücreleri olmak üzere diğer hücrelerin büyümelerinin düzenlenmesinde aktif rolü vardır. Başta sitokinler olmak üzere bir çok uyarımla aktive olarak büyüme faktörleri, endotelial lökosit adezyon molekülleri ve vasoaktif mediatörlerin indüksiyonunu sağlarlar.

Tunica Media: Esas olarak düz kas hücrelerinden oluşan orta katmandır. Vasküler düz kas hücreleri normal veya farmakolojik uyarımlara yanıt olarak vasokonstriksiyon ve dilatasyon; çeşitli tipte kollajen, elastin ve proteoglikan sentezlenmesi; büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınması; migrasyon ve proliferasyon gibi bir çok yeteneğe sahiptir. Düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyon aktiviteleri fizyolojik olarak trombositler, makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından sentezlenen büyüme promotörleri ve inhibitörlerince düzenlenir. Vasküler hasar, düz kas hücrelerinin büyüme inhibisyonu ile stimülasyonu arasındaki dengeyi bozarak düz kas hücrelerinin büyümesini sağlar.

Tunica Adventisya: Damar duvarının en dış katmanı olan bağ dokusu kılıftır.

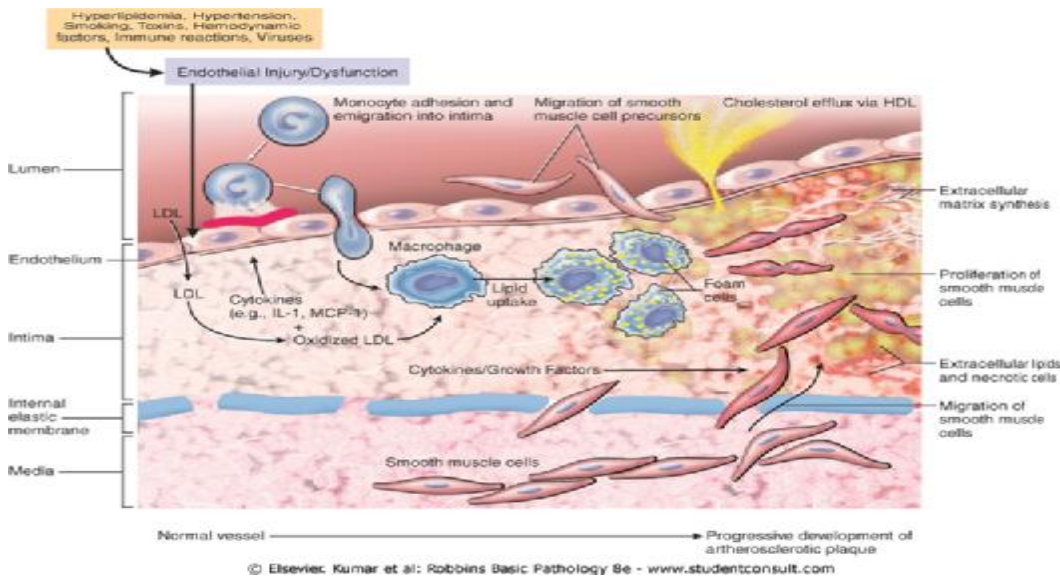
Dolaşım sisteminde çapları, tunica media tabakasındaki düz kas ve elastik doku miktarı, duvar kalınlığı ve fonksiyonlarına göre arterler temel olarak üç ana tipe ayrılarak incelenir:

Geniş elastik arterler: Duvarlarında çok sayıda elastik fiberlerden oluşan katmanlar vardır. Kardiak kan atımını ilk karşılayan damarlar olup elastisiteleri sayesinde sistolde kan akımına karşı oldukça genişleyebilir ve diastol sırasında tekrar eski çaplarına dönebilirler. Aorta, brakiosefalik arter, subklavian arter, karotid arterler, ana pulmoner arter ve major dalları bu gruptandır.

Orta çaplı müköler arterler: Orta katmanlarında esas olarak sirköler dizimli düz kas hücreleri bulunur. Bu sayede vasokonstriksiyon yetenekleriyle aktivite ve termoregülasyon gibi durumlar için vücutta kan dağılımını düzenlerler. Bir çok ekstremitte arterleri bu gruptandır.

Küçük arterler ve arteriyoller: Göreceli olarak daha dar lümene ve daha kalın duvara sahiptirler. Kalın müküler duvarlarının oluşturduğu tonus, kapiller yatakta kan basıncını ve kapiller dolumu temin eder (16,17,18).

2.6. ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ:



Gerek hayvan modelleri gerekse postmortem çalışmalardan ateroskleroz patogenezi konusunda pek çok bilgi edinilmiştir. Plak oluşumu, gelişimi ve dejenerasyonunu lokal ve sistemik inflamatuvar süreçlerin yönettiğine ilişkin kanıtlar vardır. Ateroskleroz artık dejeneratif bir süreçten çok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sellüler ve moleküler yollar arasında süregelen kronik bir mücadele olarak tanımlanmaktadır. Ateroskleroz patogenezinde son yıllarda hasara karşı yanıt hipotezi üzerinde durulmaktadır. Bu hipotezin temelinde aşağıdaki özellikler vardır:

- Endotel geçirgenliğinde artış veya diğer endotel fonksiyon bozukluğu bulguları ile sonuçlanan fokal kronik endotel hasar alanları
- Başta LDL ve ÇDDL olmak üzere lipoproteinlerin damar duvarı içine sızması
- Bu hasarlanma odaklarında endotel hücreleri, monosit / makrofajlar, T lenfositler ve düz kas hücrelerinin içeren bir dizi hücresel etkileşim

- Ekstrasellüler matriks oluşumu ile birlikte intimadaki düz kas hücrelerinin çoğalması

Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı bu hipotezin köşe noktasıdır. Hayvan deneylerinde kesin olarak endoteli ortadan kaldıran zedelenmeler aterosklerotik değişikliği başlatmakla birlikte insanda doğal olarak oluşan hastalık endotelin tamamen soyulmadığı hafif hasarlarla başlar. Dolaşan endotoksinler, sigaraya bağlı oluşan hipoksi ürünleri, virüsler ve homosistein gibi spesifik endotel toksinleri etken olabilir. Ancak hasarı başlatan esas etkenlerin hemodinamik değişiklikler (türbülant akım, soyulma stresi) ve hiperkolesteroleminin etkisi olabileceği düşünülmektedir. Arteriyel sistemin bükülmeler, dönemeçler ve dallanmalar ile karakterli kompleks geometrisi, fokal endotel disfonksiyonuna neden olabilen ve değişik seviyelerde soyulma stresi de taşıyan türbülant akım paternlerine yol açabilir. Plakların çıkan damarları ağızlarında, dallanma noktalarında yerleşme eğilimleri bu görüşü destekler. Hiperkolesteroleminin kendisinin endotelial hasarlanmayı başlatabileceği gibi okside DDL'nin aterogenezde pek çok rolü vardır.

Ateromatöz plakların oluşumunda kronik inflamasyondakine benzer bir dizi kompleks hücreyel olay rol alır. Aterosklerozun sellüler ve asellüler bileşenleri damar duvarında, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, proteoglikan, kollajen ve elastik liflerden oluşan ekstrasellüler matrix, dolaşımda ise, plasma lipoproteinleri, fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri ve hücreler (trombosit, eritrosit, monosit, lenfosit, mast hücresi ve nötrofil) dir.

Endotel hasarından sonra intimaya geçen lipoproteinler endoteldeki adezyon moleküllerinde artışa neden olur. İntimada lipoprotein birikiminin tam mekanizması anlaşılmış değildir. Ancak intimal düz kas hücreleri tarafından salgılanan proteoglikanların sızdıran endotelden lipoproteinleri çektiği düşünülmektedir. İntimadaki düz kas hücrelerinin media tabakasından göç ettiği ve bu hücrelerin %10 kadarının sistemik dolaşımdaki progenitor hücrelerden kaynaklanabileceğine ilişkin kanıtlar vardır.

Adezyon molekülleriyle endotele sıkıca tutunan monositler subendotelial bölgeye göç ederek burada makrofajlara dönüşürler..

Makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından uyarılan DDL oksidasyonu ateroskleroz gelişiminde kritik bir basamağı temsil eder. Oksitlenmiş DDL güçlü bir kemoatraktan olup makrofajlar tarafından macrophage chemotactic protein I (MCP-I) salgılanmasını sağlar. Ayrıca yine DDL varlığında makrofajlar bir dizi çöpçü reseptör oluşturur. Bu reseptörler doğal ve

modifiye lipoproteinleri, anyonik fosfolipidleri bağlarlar ve sonuçta makrofajlar içinde masif miktarda kolesterol birikir. Oksitlenmiş DDL'nin makrofajlar tarafından alınması bu makrofajları köpük hücrelerine dönüştürür. Köpük hücreleri MCP-1 ve macrophage colony stimulating factor (MCSF) varlığında proliferer olur ve aterosklerotik plak oluşumunda önemli rol oynar. Makrofajlar bu aşamadan sonra plağın ilerlemesi ve komplikasyonlarında rol oynayan bir dizi etkinlikte bulunur (18,19,75).

2.7. AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA) ATEROSKLEROZ SINIFLAMASI :

Adaptif intimal kalınlaşma (AHA grade 1) :

Damar duvarındaki ilk aterojenik değişikliktir. Lezyonlar başlıca dallanma noktalarında görülürler ve düz kas hücreleri ve proteoglikan matrixden oluşur. Adaptif intimal kalınlaşma infantların %30'unda görülür ve lezyonların konumu ve gelişimi itibarıyla yaşamın sonraki yıllarında ortaya çıkan aterosklerotik plaklarla korelasyon gösterirler.

İntimal xanthoma (yağlı çizgilenmeler) (AHA grade 2) :

Yağla dolu makrofajlara karşılık gelen lezyonlardır. Genç bireylerin torasik aortasında yaygın olarak görülmelerine rağmen erişkinlerin torasik aortasında aterosklerotik plak pek izlenmez. Yani gençlerde izlenen bu plaklar olasılıkla gerilemektedir. Bu itibarla olasılıkla bu lezyonlar klasik aterosklerotik sürecin bir parçası değildir.

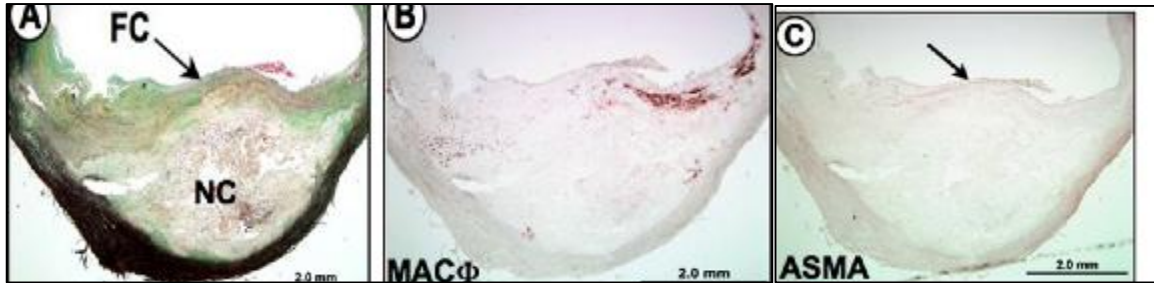
Patolojik intimal kalınlaşma (AHA grade 3) :

Bu lezyonlar media bitişiğinde, ekstrasellüler lipid adacıkları ile çevrelenmiş düz kas tabakalarından oluşur. Lipid adası proteoglikan matrix, birkaç adet canlı ancak çok sayıda ölü (apoptotik) düz kas hücresinden oluşur. Lipid havuzunda serbest kolesterol izlenmektedir. Özel

boyalarla gösterilen leke tarzında granüler kalsifikasyon içerir. Lipid havuzunun üstündeki alanda lipid yüklü (intakt) makrofajlar ve T lenfositler mevcuttur. B lenfositler daha çok adventisiyada yerleşmiştir. Gerçek nekroz ilenmez. Ancak bu lezyonlarda serbest kolesterol, lysolesitin, yağ asidi ve sfingomyelin vardır.

Fibroateroma (AHA grade 4) :

Bir nekroz alanını çevreleyen yüzeyel fibroz doku içerir. Fibröz başlık düz kas hücreleri ve proteoglikan matrix ve değişik derecelerde iltihabi hücre (makrofaj ve lenfosit) içerir. Fibröz başlık kalınlığı fibro-ateromu ince başlıklı fibroateromdan ayırır. Nekrotik çekirdek “erken” ve “geç nekroz” diye ayrılabilir. Erken nekroz alanı içinde lipidden zengin matrix içinde proteoglikan, hyaluronan, tip III kollajen ve intakt (canlı) köpük hücreleri (makrofajlar) vardır. Geç nekrozda ise kolesterol yarıkları, hücre döküntüleri izlenir. Ekstrasellüler matrix kaybolmuştur. Nekrozun merkezinde ve periferinde makrofaj hayaletleri izlenir.



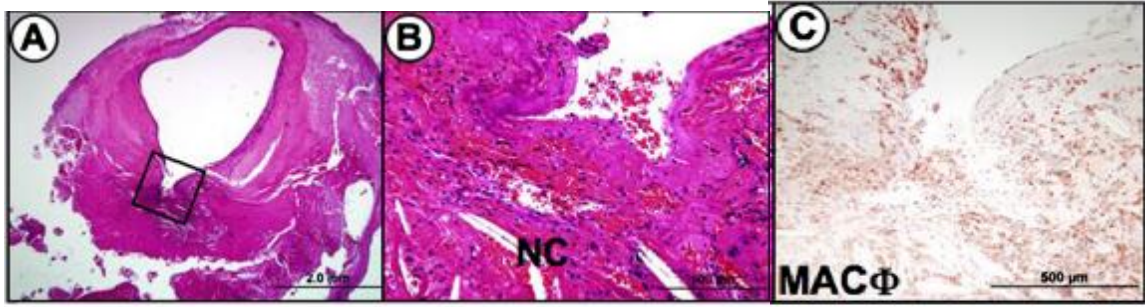
Resim 1: AHA - 4 Fibroateroma A) Movat pentogram boyası, B) Makrofaj boyaması, C) Düz kas boyaması (1)

Fibroateroma (AHA grade 5) :

Fibroaterom için tanımlanan özelliklere kalsifikasyon ve plak vaskülarizasyonu eklenmiştir.

Komplike plak (AHA grade 6) :

Diğer lezyonlara ek olarak yüzey defekti, hemoraji, hematoma ve tromboz içeren plak.



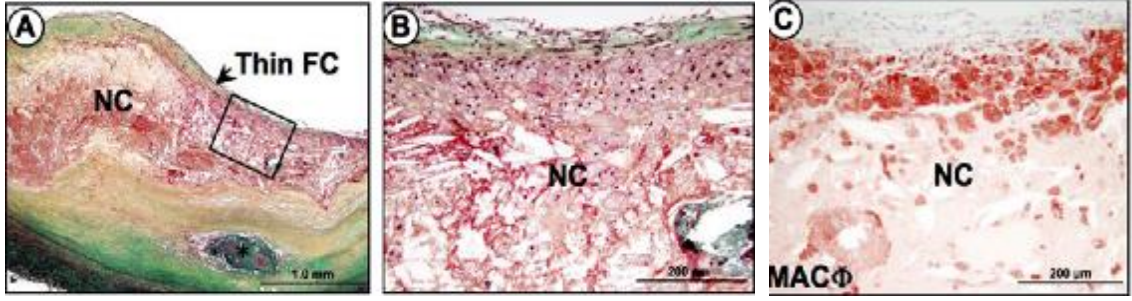
Resim 2: AHA- 6 komplike plak A) Hemotoxylin-eosin boyası, B) Büyük büyütmede lüminal yüzeyde defekt C) Makrofaj boyamasında yoğun infiltrasyon (1)

AHA 6 dışında duvarlı plak tanımına uyabilecek ancak bu sınıflamaya girmeyen diğer patolojik plak tipleri:

1. İnce Başlıklı Fibroateroma:

Fibröz başlık kalınlığı 65 µm'den az ve başlık yoğun iltihabi hücre (makrofaj ve T lenfosit) içermektedir. Başlıkta az sayıda düz kas hücresi izlenmektedir.

Bu lezyon temel morfolojisi açısından fibroateroma benzer olmakla birlikte başlık kalınlığı azalmış ve yoğun makrofaj infiltrasyonu içermektedir. Bu lezyonlar ruptür adayları olarak görülmektedir.



Resim 3: İnce başlıklı fibroaterom A) Movat pentogram boyası, B) Büyük büyütmede ince fibröz başlık altında yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu, C) Makrofaj boyaması (1)

2. Erozyon

Lümeninde trombüs ve kaybolan endotel ile karakterizedir. Daha çok koroner arterlerde görülmekte olup karotid arterlerde sık tanımlanan bir bulgu değildir.

3. Kalsifiye nodül

Yoğun kalsifikasyon içeren katmanlar ve fibroz dokudan oluşan plaklardır. Luminal yüzeyde kırılmış kalsifikasyon katmanları, kalsiyum nodülleri ve/veya kemik oluşumu izlenir. Kalsifiye nodül lümeneye doğru çıkıntı yapar. Kalsifiye nodüller karotid arterlerde koroner arterlere göre daha sık görülürler.

Plak progresyonunun biyolojik işaretleri:

İntimadaki düz kas hücrelerinin media tabakasından göç ettiği düşünülmektedir. İntimal düz kas hücreleri proteoglikanları salgırlar ki bunlar da endotelden lipoproteinleri çekerler. İntimada lipoprotein birikiminin tam mekanizması anlaşılmaş değildir.

Ateroskleroz büyük ölçüde iltihabi bir hastalık olarak kabul edilmekte ve intimanın iltihabi hücre infiltrasyonu aterosklerozun en erken basamaklarından biri sayılmaktadır. İntimadaki lipoproteinler endoteldeki adezyon moleküllerinde artışa neden olur. Adezyon sürecinin

başlangıcındaki selektinler monosit yuvarlanmasını kolaylaştırırken integrinler monositlerin endotele sıkıca tutunmasını sağlarlar.

DDL oksidasyonu ateroskleroz gelişiminde kritik bir basamağı temsil eder. DDL oksidasyonu makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından teşvik edilir.

Oksitlenmiş DDL intimaya makrofaj göçünü başlatır.

İntimaya göç eden makrofajlar yine DDL varlığında masif miktarlarda kolesterol fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşürler. Köpük hücreleri kısır döngü içinde bölgede yeni köpük hücresi kolonilerinin oluşumunu sağlar.

Makrofajlar aterosklerozun başlangıcı, ilerlemesi ve komplikasyonlarında rol oynayan pek çok hücrenin fonksiyonunu düzenleyen sitokinleri salgılar.

Plak kararlılığının bozulması:

Plak destabilizasyonunda aşağıdaki mekanizmaların rol olabileceği düşünülmektedir:

1. Asellüler nekrotik kor oluşumu,
2. Fibröz başlığın doğrudan yıkımı,
3. Damar duvarının dışa doğru modellenmesi,
4. İntraplak anjiogenezis.

Asellüler nekrotik kor oluşumu:

Tipik olarak serbest ve esterifiye kolesterolden oluşmak üzere ekstrasellüler lipidler ve sellüler debris içerir. Sellüler döküntüler ağırlıklı olarak makrofaj apoptozundan kalan hücre artıklarından oluşur.

Makrofaj apoptozunu başlatan mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte DDL oksidasyonu, serbest oksijen radikalleri ve bir grup sitokin ve kemokin suçlanmaktadır.

Nekroz yada apoptozis ile ölen makrofaj köpük hücrelerinin serbest yağ içeriği ekstrasellüler mesafeye saçılmaktadır.

Nekrotik korun plak hacmine oranı değişkenlik gösterir; ancak nekrotik kor büyüdükçe plak ruptür olasılığı artar. Kor oranı %40'ı aştığında plak yüksek risk taşımaktadır.

Fibröz başlık yıkımı:

Ekstraselüler matriksin (EM) yıkılmasıyla karakterizedir. EM'nin başlıca elemanı olan kollajen düz kas hücreleri tarafından yapılır.

Kararsız hale gelmiş plakta inflamatuvar sürecin başlattığı düz kas apoptozu kollajen sentezini durdurur.

Ayrıca başlıca makrofajlar olmak üzere bir dizi hücreden salgılanan matriks metalloproteazlar (MMP) kollajeni ve diğer matriksi yıkarlar.

Matriksin yıkılmasıyla "anoikis" adı verilen mekanizmayla düz kas apoptozu daha da artar.

İntraplak anjiogenezis:

Plaklar büyüdükçe lümeniden sağlanan oksijen ve besinin artık yetmemesi nedeniyle beslenmek için kendi damarlarına ihtiyaç duyarlar. Bazı yazarlar plak içi damarlara "vasa plaquorum" adını vermektedir.

İnflamatuvar hücreler vasa plaquorum oluşumuna hidrojen peroksid ve süperoksid anyon gibi reaktif oksijen türleri üreterek katkıda bulunur. Bu maddeler hipoksi olmaksızın bile anjiogenezisi uyarabilirler.

Hem makrofajlar hem de düz kas hücreleri hidrojen peroksida vascular endothelial growth factor (VEGF) salgılayarak yanıt verirler. VEGF ise iyi bilinen ve güçlü bir anjiogenez uyarıcısıdır.

MMP'ler yeni kapiller yatak oluşumunda ihtiyaç duyulan boşluğu matrixi yıkararak oluştururlar.

Apoptoz, Fibröz başlık yıkımı ve Tromboz:

Plakta mekanik stres belirli bir seviyeyi aşınca plak ruptüre olur.

Plakta mekanik stresi artıran nedenler fibröz başlığın incilmesi, nekrotik koron büyüklüğü, ileri derecede darlık ve nekrotik koron sıvı içeriğidir. Bazı çalışmalara göre düz kas hücre

replikasyonu çok azdır ve az miktarda düz kas apoptozu bile yeterli düzeyde kollajen kaynağı azaldığı için süreç fibröz başlıkta incelmeye ile sonuçlanır.

İnflamatuvar sürece bağlı olarak ortaya çıkan düz kas apoptozunun yanı sıra makrofaj apoptozu bir taraftan nekrotik kor oluşumuna neden olurken öte yandan makrofaj yetmezliği nedeniyle ölü düz kas hücrelerinin ortamdaki uzaklaştırılmasını engellemektedir.

Ölü düz kas hücre artığındaki negatif yüklü fosfatidil serin plak rüptürüyle birlikte açığa çıkmakta ve kanla temas etmektedir. Fosfatidil serin güçlü bir trombojendir.

2.8. KAROTİS ATEROM PLAĞINI DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.8.1. B-Mod ve Doppler Ultrasonografi

Ekstrakraniyal karotis arter darlığının tanısında kullanılan noninvaziv bir tekniktir. Bu teknik ile aterotrombotik plakları ve karakterlerini tespit etmek, intima-media kalınlığını ölçmek, vasküler stenozun derecesini belirlemek mümkün olabilmektedir.

Karotid arter Doppler Ultrasonografi (US) incelemesi sırasında; hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda kafa incelenecek tarafın ters yönüne doğru bakacak şekilde olmalıdır. İnceleme sırasında hastanın vücut yapısına göre ve ultrason cihazının teknik özelliklerine bağlı olarak yüksek frekanslı (7-12 MHz) probalar kullanılır. Gri skala incelemeye transvers projeksiyonda başlanır. İnceleme supraklavikular çentikten mandibular açıya kadar tüm servikal karotis arteri içerir. Supraklavikular bölgede probun inferiora açılması ana karotid arter orijinin görüntülenmesini sağlar. Eğer transvers ultrasonda darlık saptanırsa darlığın yüzdesi gri skalada hesaplanır. Daha sonrasında longitudinal inceleme yapılır. Normal karotid arter duvarında birbirine paralel iki ekojenik çizgi ve bunların ortasında hipo veya anekoik alan bulunur. Damar lümenine komşu birinci ekojenik çizgi intima-media ara yüzünü, hipo veya anekoik alan media-adventisya ara yüzünü gösterir. Bu iki çizgi arasındaki uzaklık ise intima-media kalınlığını gösterir. İntima-media kalınlığının 1 mm den kalın olması kesin patolojik olarak kabul edilmektedir. İntima-media kalınlığı kardiovasküler risk faktörleri ile ilişkili varsayılır. Yapılan

çalışmalarda intima-media kalınlığı ile koroner arter hastalığı risk oluşumu ve inme oluşumu ile korelasyon olduğu gösterilmiştir (8,9). Daha kapsamlı ve standardizasyonların yapılacağı ek çalışmaların gerekliliği de öne srlmştir (10).

Plak karakterizasyonu: Karotis arter plaklarını değerlendirilmesinde plağın yerleşimi, uzanımı, darlık oluşturma derecesi, yüzey yapısı göz önünde bulundurulan parametrelerdir. Plak karakteristiği, emboli ve sonrasında gelişecek olan semptomlar açısından önem kazanmaktadır. Özellikle düşük derecede darlığa neden olan bazı plaklar, kanama ve ülserasyon sonrasında önemli klinik bulgulara neden olmaktadır.

Bu açıdan plak yapısının değerlendirilmesi önemlidir. Plak yapısı homojen ve heterojen diye ikiye ayrılır. Homojen plaklar fibröz (yumuşak) ya da kalsifiye (sert) olabilir ancak iç yapıları türdeş ve yüzeyleri de düzgündür. Heterojen plaklar ise plak içi kanama ya da değişken miktarda yağ içeriği nedeniyle karmaşık iç yapıda görülür, yüzeylerinde ülserasyon bulunabilir. Bu tür plaklar küçük parça kopmaları ya da yüzey ülserasyonlarının yarattığı lokal türbülans nedeniyle önemli tromboemboli kaynağıdır. Genel olarak ülsere plakların hepsi plak içine kanama içerir. Plak ülserasyonun bulguları , fokal depresyon veya plak yüzeyinde yırtık, damar lümenine uzanan plak içindeki anekoik alan ve renkli Doppler incelemede plak içerisinde renkler izlenmesidir (13).

Plaklar ultrasonografik görüntülerine göre dörde ayrılır:

Tip 1: Tamamen hipoeoik plaklar

Tip 2: Hipoeoik ancak fokal ekojen alanlar içeren plaklar

Tip 3: Dominant olarak hiperekojen ancak hipoekojen alanlar içeren plaklar

Tip 4: Tümüyle ekojen karakterde plaklar

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

Darlığın değerlendirilmesi: Karotis darlığının değerlendirilmesi transvers planda yani damar uzun eksenine dik planda yapılmalıdır. ap ve alan ölçümü ile bulunan sonuçlar

birbirleriyle bazen tam olarak örtüşmeyebilir. Asimetrik plaklara bağlı olan darlıklarda alan ölçümüne dayalı sonuçlar daha doğru olacaktır. Darlığın derecesi arttıkça plak yapısında bulunan kalsifikasyon görüntü kalitesini bozacağından, yumuşak yapıda plakların ise ekojenik yapısı kan ile benzerlik göstereceğinden net ayırım yapılamayabilir. Bu gibi durumlar ele alındığında Doppler US daha net sonuçlar ortaya koyabilir. Bu nedenle gri gri skala inceleme tek başına darlıkların görüntülenmesinde yeterli değildir (17). ICA stenozunun kategorizasyonu North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) çalışmasında kullanılan kategorizasyona uyumlu olacak şekilde %0-29, %30-49, %50-69 ve %70-99 kategorizasyonu da kullanılmaktadır.

2.8.2. İnvasküler Ultrasonografi:

İnvasküler Ultrasonografi, kateter ucuna yerleştirilmiş transducerdan oluşmaktadır. Kateterize edilen damar duvar yapısını ve patolojisini yakından inceleme olanağı tanımakla birlikte invaziv bir teknik oluşu kullanımını sınırlamaktadır.

2.8.3. DSA, MR anjiyografi, BT Anjiyografi:

Bu anjiyografi teknikleri damar lümeni ve darlık derecesi hakkında bilgi vermekte aynı zamanda anevrizmatik genişleme ve aterom plağı yüzeyinde oluşmuş ülserasyonları da gösterebilmektedir. Damar duvarının yumuşak doku komponentleri ve aterom plağı iç yapısı hakkında bilgi sağlamazlar.

2.9 KAROTİS DARLIKLARINDA ENDARTEREKTOMİ OPERASYONU:

Karotis arter stenozu sıklıkla embolik, nadiren de hemodinamik nedenle beyinde iskemi oluşturur. Uzun yıllar boyunca sadece antiagregan ilaçlarla profilaktik tedavi ilk seçenекken 1991 yılında NASCET ve ECST (European Carotid Surgery Trial) çalışmalarında karotis endarterektominin %70 ve üzerinde darlığı olan semptomatik hastalarda iskemik felç riskini medikal tedaviye oranla belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (7,9). Ancak ileri yaş, karşı taraf

karotiste ciddi stenoz veya oklüzyon, aynı taraf ICA 'de ilave stenozlar, kojestif kalp yetmezliği, karaciğer, böbrek ve akciğer yetmezlikleri, geçirilmiş myokard infarktüsü veya unstabil angina pectoris, kalp kapak hastalıkları ve ritm bozukulukları, kontrol altında olmayan hipertansiyon veya diabetes mellitus, karotis endarterektomiye bağlı restenoz, radyoterapi sonrası gelişen stenoz olan olgularda operatif ve erken postoperatif dönemde iskemik felç ve ölümlerin belirgin yüksek olması, alternatif tedavi yöntemi olarak karotis arter stentlemeyi gündeme getirmiştir (7,11). Önceleri sadece riskli hasta grubunda uygulanmaktayken stentin rutin kullanıma girmesi ve malzeme teknolojisinin hızla gelişmesi nedeniyle günümüzde tüm hasta gruplarına uygulanabilir bir yöntem haline gelmiştir (12,15).

Karotis endarterektomi operasyonu lokal ya da genel anestezi altında yapılabilir. Genel anestezinin avantajı hasta ve cerrahi ekip konforudur. Lokal anestezi, yüzeysel ve derin servikal pleksus blokajı ile yapılır. Hasta operasyon sırasında uyanıktır. Bu anestezi tekniğinin faydası operasyon sırasında hasta ile kooperasyon kurulabilmesi ve de oluşabilecek olan nörolojik hasarın önlenilmesidir. Karotis cerrahisi sırasında hastanın bilinç durumu, konuşması, motor fonksiyonlarının kontrolü takip edilerek serebral perfüzyonu değerlendirilir. Yapılan çalışmalarda genel anestezi ile kıyaslandığında servikal blokaj ile peroperatif inme riskinin ve de operasyon sırasında aritmi ve myokardial infarktüs gelişme riskinin azaldığı tespit edilmiştir (26). Bu tekniğin dezavantajı ise hastanın tam kooperasyonunun gerekliliği ve hava yolunun açık olduğunun kontrolünün sürekli yapılmasının gerekliliğidir. Gerektiği durumlarda lokal anesteziden genel anesteziye de geçilebilir.

Hasta operasyon masasında supin pozisyonda yatar ve boyun hiperekstansiyona getirilir ve yavaşça operasyon yapılacak olan tarafın aksi yönüne çevrilir. Eğer hastanın hemodinamisi stabil ise 10-20 derece trendelenburg pozisyonu yapılması en iyi cerrahi saha görüşünü sağlar ve aynı zamanda venöz basıncı azaltarak operasyon sırasında kanamanın azalmasını sağlar.

CEA operasyonlarında karotis bifurkasyon bölgesinin bulunmasında iki adet insizyon tekniği belirtilmiştir. Birincisi vertikal insizyon; stenoideomastoid kasın ön kenarı boyunca uzanır mastoid kemiğin prosesi ile sternoklavikular birleşim yeri arasındadır. İkinci insizyon şekli ise oblik insizyondur. Vertikal insizyonda daha iyi bir görüş alanı elde edilir. Stenoideomastoid kas ekarte edildikten sonra internal juguler ven laterale deviye edilerek ana karotis arter açığa çıkarılır. ICA, ECA, CCA 'e klemp koyulmasının ardından longitudinal insizyon CCA'den

internal karotis artere doğru hasarlı intimanın en iyi görülebildiği yere kadar ilerletilir. Zedelenmiş intima ile arterin media tabakasındaki sirküler liflerin arasından uygun plan bulunduktan sonra disektör ile dairesel olarak dönülür. Ardından aterom plağı ana karotis arterde mümkün olan en proksimal kesimde kesilir. Bu diseksiyon eksternal karotis artere doğru ilerletilir ve çıkarılır. Diseksiyonun en önemli ve son kısmı internal karotis arter bölümüdür.

Plak tamamen çıkartıldıktan sonra internal karotis arter kısmı heparinize salin solusyonu ile yıkanır. Daha sonraki adım ise arteriotominin kapatılmasıdır. Operasyon sırasında lümende kalmış olabilecek hava veya plak parçalarının serebral embolizasyonuna engel olmak amacıyla kan akımı öncelikle eksternal karotis artere ardından internal karotise yönlendirilir. Karotis arter kapatılması sonrasında diğer anatomik yapılar kapatılır.

Hastalar operasyon sonrasında ortalama bir gün kadar yoğun bakım ünitesinde takip edilirler. Takip sırasında kan basıncı, kan elektrolit değerleri, motor ve duyuşal fonksiyonlar, hava yolunun açıklığı (hemotama bağılı bası semptomlarının gelişimi açısından) kontrol edilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Çalışma Popülasyonu:

Mart 2008- Mart 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ve SSK Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde endarterektomi kararı alınmış olan toplam 37 karotid darlık olgusunu inceledik. Hastaların 27 'si erkek (% 73), 10 'u kadındı (% 27). Hasta yaşları 48-85 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 65.8 di.

24 hastada (% 64.9) karotis darlığına ait nörolojik semptomlar bulunurken 13 hasta (% 35.1) asemptomatik olarak tanımlandı. Semptomatik hastalar grubuna son 6 ay içinde geçici görme kaybı, konuşma kaybı, aynı taraf karotid arter sulama alanını ilgilendiren duyu yada motor fonksiyon kaybı olan hastalar dahil edildi. Asemptomatik darlıklarsa başka nedenlerle yapılan taramalarda ortaya çıktı.

Karotid arter darlığı MR-Anjiyografi, BT Anjiyografi ve DSA ile incelemelerinden biriyle saptanarak darlık derecesi NASCET kriterlerine göre hesaplandı. Buna göre dört hastada % 50-75 arasında (% 10.8), yedi hastada % 75-90 arasında (% 18.9), 12 hastada % 90-99 arasında (% 32.4) darlığa neden olan internal karotid arter aterom plakları bulunurken 12 hastada (% 32.4) darlık tama yakın daralmaya (near occlusion) neden olmaktaydı. İki hastada (% 5.4) ise internal karotid arter tam tıkalı görünümdeydi. Asemptomatik olan bir hastada darlık derecesi % 50-75, iki hastada % 75-90, altı hastada % 90-99 olarak ölçüldü. Dört asemptomatik hastada tama yakın daralma varken bir hastada karotid arter tam tıkalıydı.

Tüm hastalarda serebral infarkt oluşumu için risk faktörleri olarak hipertansiyon, diabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve sigara kullanımı sorgulandı. Buna göre 29 hastada hipertansiyon (% 78.4), 11 hastada diabet (% 29.7) , 24 hastada hiperlipidemi (% 64.9), 11 hastada koroner arter hastalığı (% 29.7), 19 hastada (% 51.4) sigara kullanımı öyküsü alındı.

Çalışma projesi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kuruluna sunularak onay alındı. Çalışmada yapılan tüm radyolojik ve patolojik incelemelerin, kullanılan sarf malzemeleri ve kontrast maddelerin giderleri üniversite araştırma projesi destek fonu tarafından sağlandı. Tüm hastalardan MRG öncesinde yazılı aydınlatılmış

onam alındı. MR incelemeleri sırasında kontrast ajanlar ile bildirilmiş ciddi bir entoksikasyon olmamakla birlikte olası entoksikasyon durumunda bölümümüzde gerekli tedbirler alınmış durumdaydı (oksijen desteği, adrenalin, kortikosteroid, antihistaminik preparatlar).

3.2 MR İncelemesi Görüntüleme Protokolü:

Tüm hastaların görüntülemesi Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji ABD MRG ünitesinde 1.5 T Philips İntera Achieva cihazında cerrahi öncesindeki 1 hafta içinde yapıldı. İnceleme kan akımını sinyalsiz olarak gösteren T1, T2, proton dansite (PD) ve kan akımını yüksek sinyalli olarak gösteren üç boyutlu time of flight MR anjiyografi (3D TOF MRA) sekansları ve post kontrast T1 sekansı dahil olmak üzere beş sekans oluşturuldu. T1, T2 ve PD sekanslarında SPIR ile, 3D TOF MRA'da ise PROSET ile cilt altı yağ dokusunun neden olduğu yüksek sinyal baskılandı. T1, T2 ve PD sekanslarında EKG tetikleme kullanılarak RF pulsu diastol ortasına kilitlendi. Lümen sinyali T1 ağırlıklı seride “double inversion recovery” tekniği ile, PD ve T2 ağırlıklı serilerde ise tarama hacminin iki tarafına yerleştirilen presatürasyon bantları ile baskılandı. 3D TOF MRA ise zaten lümeden parlak sinyal elde etmeye yönelik olarak tasarlandı.

İncelemelerde “Philips Sense Flex Medium IPX4” sarmalı kullanıldı. Karotid bifurkasyon ortada kalacak şekilde 5 cm uzunluğundaki karotid segmentini kapsayacak şekilde 120 mm field of view (FOV) ile görüntüler alındı. Bu planlamayı yapabilmek için öncelikle boyundan sagittal planda 2 boyutlu faz kontrast anjiyografi görüntüleri elde edilerek bunun üzerinden tarama planlandı. Plan içi uzaysal çözünürlük 0,57 mm olup bu “0 doldurma” yöntemi ile elde edilen rekonstrüksiyon matrisi ile 0,26 mm'ye düşürüldü. Kesit kalınlığı ise T1, T2 ve PD sekanslarda 3 mm, 3D TOF sekansında ise 2 mm idi.

Görüntüleme parametreleri :

T1 ağırlıklı aksiyal görüntüler (2D double IR-TSE): TR: 1091 ms; TE: 18 ms, FA: 90 derece, matris 256-256, 3 mm kesit kalınlığı; 120-mm FOV; TR iki kardiyak siklus (1 R-R intervali), TSE faktör: 9;

T2 ağırlıklı aksiyal görüntüler (TSE): TR: 2182 ms, TE: 40 ms, FA: 90 derece, 256-256 matriks; 3-mm kesit kalınlığı, 120-mm FOV, TR (2 R-R interval), TSE faktör: 5;

Proton dansite ağırlıklı aksiyal görüntüler (TSE): TR: 2182 ms, TE: 15 ms, FA:90 derece, 256-256 matriks; 3 mm kesit kalınlığı, 120-mm FOV, TR iki kardiyak siklus (2 R-R intervali), TSE faktör: 5;

3D TOF MRA: Gradient eko, TR:25 ms, TE: 4 ms, FA: 18 derece, 256-256 matriks; 2 mm kesit kalınlığı, 120-mm FOV .

Tüm sekanslarda NSA faktörü iki olarak seçildi. T1, T2 ve proton dansite görüntülerde kesitler arasında 0.5 mm boşluk (gap) bırakıldı. 3D TOF MRA sekansında ise sekansın yapısı gereği kesitler arasında boşluk bulunmamaktaydı.

T1 ağırlıklı seride kullanılan “double inversion recovery” tekniği kana ve çevre yumuşak dokulara ait yüksek sinyalin baskılanarak plak içerğinin daha net olarak ortaya konmasını sağlamaktadır. Sekansta kan için sıfır noktası (null-point) :

T1 kan $.(ln2-ln \{1_exp (-TR/T1 kan)\})$ formülüyle hesaplanmış olup kanın T1 değeri 1.5 Tesla MR’ da 1200 ms’ dir. Buna göre çalışmada kullanılan TI (inversion time) 398.7 ms olarak belirlenmiştir.

Tüm hastalar intravenöz kontrast madde kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon açısından sorgulandı ve kontrastsız serilerin ardından T1 ağırlıklı kontrastlı görüntüler için antekübital venden 10 ml gadopentate dimeglumin (Magnevist ®, Berlex Laboratories Montville, NJ) 2 ml / sn hızla enjekte edildi. Kontrastsız T1 ağırlıklı sekansta kullanılan parametreler aynı (TR, TE, matriks, FOV, FA) şekilde kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerin elde edilmesi için de uygulandı.

Parametreler	T1	T2	Proton dansite	3D TOF MRA
TR	1091 (1 RR)	2182 (2 RR)	2182 (2 RR)	25
TE	18	40	15	4
FOV	120	120	120	120
Kesit kalınlığı	3	3	3	2
Gap	0,5	0,5	0,5	-1
TSE faktör	9	5	5	Yok (GRE)
NSA	2	2	2	2
Td	740 ms	53 ms	96 ms	Yok
Matriks	208	208	208	208
Matriks rekonstrüksiyonu	800	800	800	800
Yatış açısı (FA)	90	90	90	18
Yağ baskılama	SPIR	SPIR	SPIR	Water select
BB inversion delay (ms)	398,7	-	-	-
Ortalama İnceleme süresi (dk)	04:50	02:48	02:48	02:30

3.3. Plak Eksizyonu ve Histopatolojik İnceleme:

Patoloji spesimenleri karotis endarterektomi yöntemiyle, MR incelemede değerlendirilecek olan aterom plağı düzeyine mümkün olduğunca hasar vermemeye özen gösterilerek çıkartıldı. Ardından salin ile dilüe edilmiş %10 'luk konsantrasyonda formaldehitte fiske edildi. Parafin içine katılan spesimenler 2 mm' lik parçalara ayrıldıktan sonra 4 micron kalınlıkta seri kesitler alındı. Kesitler birinci düzey histopatolojik inceleme amacıyla hematoxylin-eosin (HE) ile

boyandı. İmmün boya olarak CD 68 (CD 68-Ab-4, Neomarkers®, 1/50 dilüsyonda, Mouse 1808-S) ve Aktin (Smooth Muscle Ab-1, Neomarkers®, 1/200 dilüsyonda) kullanıldı. CD 68 ile makrofaj hücreleri, aktin ile düz kas hücreleri boyandı. Histokimyasal analiz için ise Masson trichrome ile kollajen lifleri boyandı.

Tüm preparatlar hastaların semptomlarından ve MR görüntüleme bulgularından haberdar olmayan bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek aşağıda yazılı olan kriterlere göre incelendi:

1. Nekrotik çekirdek:
 - a. Varlığı
 - b. Boyutu
 - c. Konumu: konsantrik, eksantrik?
2. Fibröz başlık
 - a. Kalınlığı
 - b. İltihabi hücre infiltrasyonu (makrofaj, lenfosit)
 - c. Düz kas hücre yoğunluğu (azalmış, orta, çok)
 - d. Bütünlüğü korunmuş mu yoksa rupture mi?
 - e. Fissürler var mı?
 - f. Başlığa bitişik trombüs var mı?
 - g. Kalsifikasyon var mı?
3. Lümen
 - a. Trombüs var mı?
 - b. Endotelin döküldüğü (erozyon) saha var mı?
4. Ülserasyon var mı?
5. Plak içine (nekrotik kor içine veya başka bir alana) kanama var mı?
6. Vaso vasorum var mı?
7. Kalsifikasyon var mı? Nerede?
8. Kalsifiye nodül var mı?
9. İyileşmiş eski plak ruptürlerine ait kanıt var mı ?

3.4. Görüntülerin Değerlendirilmesi ve Histopatoloji Bulgularıyla Eşleştirme :

Görüntülenen tüm düzeylerde değişik parametrelerle beş değişik görüntü kümesi elde olundu. Operasyon sırasında aterom plağının zedelenmeden çıkartıldığı olgularda patoloji preparatları ışık mikroskopunda tekrar değerlendirilerek eş zamanlı olarak MR görüntüleri ile yana getirildi ve radyolojik olarak saptanan lezyonların yerleşim, şekil ve içerik olarak histopatoloji görünümüleriyle uygunluğu araştırıldı. Radyoloji ve patoloji kesitleri eşleştirilirken ana karotid arter bifurkasyonuna olan mesafe, lümen ve duvar şekli gibi makroskopik morfolojik

özellikler, histolojik ve radyolojik olarak kolayca saptanabilen geniş kalsifikasyon alanlarının varlığı gibi kriterler temel alındı. Tüm MR görüntüleri değerlendirilerek iki hastaya ait görüntüler ciddi hareket ve akım artefaktları nedeniyle karotid arter duvarı ve lümeninin değerlendirilmesini engelleyecek derecede artefaktlı olduğundan çalışmadan dışlandı.

Yağdan zengin nekrotik çekirdek, kanama, kalsifikasyon gibi aterom plağı doku içerikleri literatürde daha önce Chu B.(21), Saam T.(22), Yuan C. (23) 'nın yayınlamış oldukları MR görüntüleme kriterlerine göre tanımlandı. Ayırtedilebilen plak içeriklerine manuel olarak ROI (Region of Interest) yerleştirilerek sinyal intensite ölçümleri yapıldı. Aynı taraftaki sternokleidomastoid kasın karotid arterlere en yakın konumda bulunan ve cilt yüzeyinden yaklaşık aynı derinlikte olan bir bölgesinden de ROI ile sinyal intensite ölçümü yapıldı. Aterom plağından yapılan kanama ve nekrotik çekirdeğe ait olabilecek sinyal intensite ölçümlerinin eş düzeydeki kas sinyal intensitesi ölçümleriyle oranı ve standart sapma değerleri hesaplandı.

3.5. Plak içeriğinin değerlendirilmesi:

Fibröz Başlık: Aterom plağında fibröz başlık bütünlüğünü korumuş ve kalın, bütünlüğünü korumuş ve ince, yırtılmış olarak üç ayrı kategoride değerlendirildi. Hatsukami TS ve arkadaşlarının (24) yaptıkları çalışma temel alınarak 0.25 mm' den kalın olanlar ' kalın fibröz başlık ', 0.25 mm' den ince olanlar ' ince fibröz başlık ' olarak kabul edildi . Aynı çalışmaya göre bütünlüğünü korumuş ve kalın olan fibröz başlıkların 3D TOF görüntülerde yüzeyi düzgün, devamlı, lümenle komşu kalın hipointens bant şeklinde görüleceği kabul edildi. Bütünlüğünü korumuş ve ince fibröz başlık kalın bant görünümü oluşturmazken yırtılmış başlık kesintili hipointens bant ya da TOF anjiogramlarda irregüler lüminal yüzeye neden olacaktı. Black-blood görüntülerde fibröz başlık lümenle nekrotik çekirdek arasında yer alan orta-yüksek intensiteli alan olarak kabul edildi. Postkontrast görüntülerde fibröz başlık değerlendirilirken Yuan ve ark. ve Wasserman ve ark. çalışmaları temel alınarak fibröz başlıkta kontrastlı MR da orta-yüksek derecede kontrast tutulumu olabileceği varsayıldı (23,28). Fibröz başlık kalınlığı, siyah kan görüntülerde, lümenle ve nekrotik çekirdeğe dik olarak çizilen hayali iki çizgi arasındaki mesafe olarak ölçüldü.

Kalsifikasyon: Tüm kontrastsız sekanslarda ve postkontrast T1 ağırlıklı görüntülerde plak içinde kalsifikasyon alanları hipointens olarak görülecekti. Lüminal yüzeye komşu kalsifikasyon alanlarının siyah kan (black-blood) sekanslarda lümeden net ayrılamayacağı ve 3D TOF görüntülerde lümen parlak (bright- blood) olduğundan daha net görülebileceği kabul edildi.

Kanama: Önceki çalışmalarda aterom plağı içinde kanama alanı yerleşimine göre lümene komşu ve plak içi (juxtaluminal, intraplaque) olarak ayrılmıştır (25,26) . Buna göre lümene komşu kanama alanı ve TOF anjiogramda lümene komşu koyu bandın yokluğu, lümene komşu kanama; plak içinde derin yerleşimli ya da bütünlüğünü korumuş kalın fibröz başlıkla birlikte olan kanama, plak içi kanama olarak adlandırılmaktadır. Literatürde kanama zamanına göre sağlam eritrositler ve intraselüler methemoglobin içeren taze kanama; lizise uğramış ve ekstraselüler methemoglobin içeren yakın zamanlı kanama tipleri de tanımlanmıştır (25,26). Buna göre taze kanamanın TOF ve T1 görüntülerde hiperintens, PD ve T2 görüntülerde izo-hipointens; yakın zamanlı kanamanın tüm sekanslarda hiperintens olacağı belirtilmiştir (25,26). Çalışmamızda kanama sinyali araştırılırken tanımlanan sinyal değişiklikleri aranmış ancak lezyonlar kanama zamanına göre gruplandırılmamıştır.

Nekrotik Çekirdek (NK) : Jianming C ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmalarına göre yağdan zengin nekrotik çekirdek TOF ve kontrastsız T1 ağırlıklı sekanslarda izo-hiperintens, PD ve T2 ağırlıklı sekanslarda ise değişken sinyal intensitesine sahiptir. Postkontrast T1 ağırlıklı görüntülerde kontrast tutmamakta ya da az kontrastlanmaktadır. Çevresindeki daha kuvvetli kontrastlanan dokulara göre hipointens görünmektedir. Yuan ve arkadaşları da yağdan zengin nekrotik çekirdek sinyal intensitesinin sternokleidomastoid kasa oranını fibröz başlığa göre belirgin düşük olarak ölçmüşlerdir. Çalışmamızda bu yayınlar temel alınarak nekrotik çekirdek varlığı araştırıldı. Ayrıca nekrotik çekirdek varlığı saptanan tüm olgularda NK en büyük görüldüğü kesitte yüzey alanı ölçüldü. .

3.6 Verilerin istatistiksel analizi:

Verilerin analizi fakültemizde bulunan SPSS 15.0 istatistik programı ile yapıldı. MR 'ın nekrotik çekirdek, kanama, kalsifikasyon varlığını saptamada duyarlılık ve seçiciliği; histopatolojik olarak saptanan makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu, düz kas hücre miktarının semptomatik ve asemptomatik hasta gruplarındaki oranı; semptom varlığı ile patoloji ve MR' da kanama ve nekrotik çekirdek varlığı arasındaki ilişki Pearson ki-kare testi ile, fibröz başlık kalınlığı ve bütünlüğünün semptomatik ve asemptomatik hasta gruplarındaki anlamlılığı Fisher's exact test ile, nekrotik çekirdek büyüklüğünün MRG ve histopatoloji ile ölçümleri arasındaki uyum Wilcoxon sıralı işaretler testi ile değerlendirildi. Nekrotik çekirdek boyutu ile semptomatik olma arasında ilişki olup olmadığı Mann Whitney-U testi ile ölçüldü. Ölçümlerde p değeri 0.05 ve/veya 0.05 değerinin altında ise, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Duyarlılık (Sensitivite) : gerçek pozitif (GP) / gerçek pozitif (GP) + yanlış negatif (YN)

Özgüllük (Spesifite) : gerçek negatif (GN) / gerçek negatif (GN) + yanlış pozitif (YP)
şeklinde hesaplandı.

4. BULGULAR :

Çalışmaya dahil edilen 37 hastadan 24' ünde (% 64.9) karotis darlığına ait nörolojik semptomlar bulunurken 13 hasta (% 35.1) asemptomatik olarak kabul edildi. Semptomatik hastalar grubunda son 6 ay içinde geçici görme kaybı olan iki hasta (%5.4), konuşma bozukluğu olan bir hasta (% 2.7), aynı taraf karotid arter sulama alanını ilgilendiren duyu yada motor fonksiyon kaybı olan 12 hasta (% 32.4), denge kaybı ve senkopu olan üç hasta (% 8.1) ve aynı taraf karotid arter sulama bölgesini ilgilendiren geçici iskemik atak (TIA) geçiren beş hasta (% 13.5) bulunmaktaydı.

SEMPTOMLAR	HASTA SAYISI	ORAN
Asemptomatik	14	% 37,8
Aynı tarafta duyuusal-motor disfonk.	12	% 32,4
Konuşma bozukluğu	1	% 2,7
Geçici görme kaybı	2	% 5,4
Denge kaybı-senkop	3	% 8,1
TIA	5	% 13,5
Toplam	37	% 100,0

Tablo 1: Olguların semptomlara göre dağılımı ve oranları

NASCET kriterlerine göre karotid arter darlık dereceleri dört hastada % 50-75 arasında (% 10.8) , yedi hastada % 75-90 arasında (% 18.9), 12 hastada % 90-99 arasında (% 32.4) ölçüldü. 12 hastada (% 32.4) darlık tama yakın daralma (near occlusion), iki hastada (% 5.4) ise internal karotid arterde tam tıkalı görünüm saptandı. Asemptomatik olan bir hastada darlık derecesi % 50-

75, iki hastada % 75-90, altı hastada % 90-99 olarak ölçüldü. Dört asemptomatik hastada tama yakın daralma varken bir hastada karotid arter tam tıkalıydı.

			NASCET KRİTERLERİNE GÖRE DARLIK DERECEŚİ					TOPLAM
			%50-75	%75-90	%90-99	Tama yakın daralma	Tam tıkalı	
SEMPTOM	YOK	sayı	1	2	6	4	1	14
		%	2,7%	5,4%	16,2%	10,8%	2,7%	37,8%
	VAR	sayı	3	5	6	8	1	23
		%	8,1%	13,5%	16,2%	21,6%	2,7%	62,2%
TOPLAM		sayı	4	7	12	12	2	37
		%	10,8%	18,9%	32,4%	32,4%	5,4%	100,0%

Tablo 2: NASCET sınıflamasına göre olguların karotid darlık derecelerinin dağılımı

Tüm hastalarda serebral infarkt oluşumu için risk faktörleri olarak hipertansiyon, diabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve sigara kullanımı sorgulandı. Buna göre 29 hastada (% 78.4) hipertansiyon, 11 hastada diabet (% 29.7), 24 hastada hiperlipidemi (% 64.9), 11 hastada koroner arter hastalığı (% 29.7), 19 hastada (% 51.4) sigara kullanımı öyküsü alındı. Semptomatik olan hastaların ise 19' unda (% 82.6) hipertansiyon, beşinde (% 21.7) diabet, 16' sında (% 69.5) hiperlipidemi, sekiz olguda (% 34.7) koroner rter hastalığı ve 13 olguda (% 56.5) sigara kullanımı olduğu saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 37 hastadan ikisinin MR görüntüleri hareket ve pulsasyon artefaktları nedeniyle değerlendirme dışında bırakıldı. Bir hasta kronik akciğer hastalığı nedeniyle operasyon için uygun bulunmazken bir hasta kabul etmediği için endarterektomi operasyonu yapılmadı. MR bulgularıyla patoloji bulguları karşılaştırılırken kalan 33 hastanın verileri değerlendirildi.

33 hastanın tümünde histopatolojik incelemede nekrotik çekirdek (NK) varlığı saptanırken MR görüntülerinde 29 hastada (% 87,9) NK saptandı. Semptom varlığı ya da yokluğuna göre MR

'da nekrotik çekirdek görülme olasılığı araştırıldığında semptomatik olan toplam 22 olgunun 20 'sinde (% 90.9) NK saptanırken, asemptomatik olan toplam 11 olgunun ikisinde (% 18.1) NK görülmedi. Yapılan Fischer exact testte $p= 0.586$ olup semptom olan olgularla olmayanlar arasında MR ' da NK görülme oranı açısından anlamlı fark bulunmadı.

MR' da ve patoloji spesimenlerinde ölçülen nekrotik çekirdek alan ölçümleri karşılaştırıldığında MR için ortalama NK boyutu 9.17 ± 8.92 , patoloji için ortalama NK boyutu 11.06 ± 10.68 olarak hesaplandı. Olgu sayısı parametrik koşulları karşılamadığı için yapılan Wilcoxon sıralı işaretler testinde p değeri: 0.184 olup sonuç MR' la yapılan ortalama NK boyut ölçümleri ile patolojide yapılan ölçümlerin benzer olduğunu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını göstermektedir.

Nekrotik çekirdek boyutu ile semptomatik olma arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için semptomu olan ve olmayan olgularda ölçülen NK boyutlarının ortanca değerleri alındı (minimum ve maksimum değerler arasındaki fark fazla olduğu için ortanca değeri seçildi). Semptomatik ve asemptomatik olguların sayısı parametrik koşulları sağlamadığından istatistiksel analizde Mann Whitney- U testi kullanıldı. $u=103.5$, $z=-0.670$ ve $p= 0.51$ olarak hesaplandı. Analiz sonucunda semptomu olan olgularla olmayanlar arasında NK boyutları açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Histopatolojik incelemede 33 hastanın 16 'sında (% 48.5) kanama varlığı saptanırken MR görüntülerinde 14 hastada (% 45.2) kanama saptandı. Buna göre MR'ın kanamayı saptamada duyarlılığı % 82.3, özgüllüğü ise % 68.75, pozitif öngörü değeri % 78.5, negatif öngörü değeri % 70.5 olarak hesaplandı. Hesaplanan oranlar istatistiksel olarak MR' ın kanama varlığını saptamada patoloji yerine kullanılabileceğini ve kanama olmayan olguları ayırtetmede anlamlı seçiciliğe sahip olduğu şeklinde yorumlandı.

Histopatolojik incelemede asemptomatik olan 11 olgunun yedisinde (% 63.6) aterom plağı içinde kanama bulunmazken semptomatik olan 22 olgunun 12' sinde (% 54.5) plak içi kanama olduğu saptanmıştır. Pearson ki-kare testinde $p=0.325$ olup semptomatik olgularla asemptomatikler arasında patoloji incelemelerinde plak içinde kanama görülmesi açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.

Semptom varlığı ya da yokluğuna göre MR ‘da kanamaya ait sinyal görülme olasılığı araştırıldığında semptomatik olan toplam 22 olgunun 10 tanesinde (% 45.4) kanama saptanırken, asemptomatik olan toplam 11 olgunun yedisinde (% 63.7) kanama görülmedi. Yapılan Fischer exact testte $p= 0.719$ olup semptom olan olgularla olmayanlar arasında MR ‘ da kanama görülme oranı açısından anlamlı fark bulunmadı.

Histopatolojik incelemede ve MR görüntülerinin analizinde 33 hastanın 30 ‘unda her iki incelemede de kalsifikasyon varlığı saptandı. Buna göre MR’ ın duyarlılık ve seçiciliği % 100 olup istatistik sonucu, MR ‘ın kalsifikasyon varlığını tanımlamada patoloji yerine kullanılabileceği şeklinde yorumlandı.

Operasyon yapılan tüm olgularda (35 olgu) histopatolojik olarak aterom plağında makrofaj ve lenfosit hücre infiltrasyonu, düz kas hücrelerinin yoğunluğu, fibröz başlık kalınlığı ve bütünlüğü değerlendirildi. Makrofaj ve lenfosit hücre infiltrasyonu semptomatik olan 22 olgunun 13’ nde (% 59.1), semptomu olmayan 13 olgunun ise ikisinde (% 15.4) yüksek olarak saptandı. İstatistiksel czmlemede p değerı 0.012 olup semptomatik olgularda asemptomatiklere göre makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunun anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermektedir.

Düz kas hücrelerinin yoğunluğu değerlendirildiğinde semptomatik olguların % 68.2’sinde düz kas hücre sayısı azalmıştı. Asemptomatik olgularda cok miktarda düz kas hücresi görülme oranı % 69.2 olarak hesaplandı. İstatistiksel czmlemede p değerı 0.032 olup asemptomatik olgularda semptomatiklere göre düz kas hücresi miktarının anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermektedir

Histopatolojik incelemede fibröz başlık kalınlığı ve bütünlüğü opere edilen 35 hastanın 28 ‘inde değerlendirilebildi. Fibröz başlık kalınlıkları 0.25 mm’ den kalın ve 0.25 mm’ den ince olarak iki gruba ayrıldı. Asemptomatik olan olguların % 91.6’ sında fibröz başlık kalınlığı 0.25 mm’ den fazla olarak ölçüldü. Semptomatiklerin ise % 56.2 ‘sinde 0.25 mm’ den kalın fibröz başlık bulunmaktaydı. Fisher’s exact testte p değerı 0.088 olarak hesaplandı. Buna göre semptomu olanlarla olmayanlar arasında fibröz başlık kalınlığı arasında anlamlı fark bulunmadı. Fibröz

başlık bütünlüğü araştırıldığında semptomatik olguların % 81.3'ünde, asemptomatik olanların % 81.8 'inde fibröz başlığın korunmuş olduğu saptandı. P değeri 1 olarak hesaplanmış olup buna göre semptomatik olan olgularla olmayanlar arasında fibröz başlık bütünlüğünün korunması açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.

MRG'de opere edilmeyen iki hasta ve görüntülerin artefaktlı olduğu iki hasta değerlendirme dışı bırakılarak kalan 33 olguda fibröz başlık varlığı araştırıldı ve var olanlarda kalınlık ölçümü yapıldı. MR görüntülerinde ölçülebilen minimum boyut olduğu için 0.5 mm baz alındı. 12 olguda 0.5 mm, sekiz olguda 0.5 mm' den kalın (ort. 0.65 mm), altı olguda 0.5 mm' den ince fibröz başlık görülürken üç olguda 0.5 mm' den ince olduğu düşünüldü ancak devamlılığı izlenmedi (rüptüre başlık ?) 4 olguda ise fibröz başlık görülemedi.

Histopatolojik incelemede 0.25 mm baz alınmıştı. Buna göre: 19 olguda 0.25 mm' den kalın, altı olguda 0.25 mm, iki olguda 0.25 mm' nin altında, altı olguda fibröz başlık görülemedi. Patolojide görülemeyen olgulardan üç tanesi MRG'de rüptüre fibröz başlık olarak tanımlanmış lezyonlardı (AO,MA,KP). Sonuç olarak MRG' de dört olgu , patolojide altı olguda fibröz başlık görülemedi.

MR görüntüleri değerlendirilirken nekrotik çekirdekle uyumlu görünümün T2 ağırlıklı sekanslarda diğerlerinden daha belirgin olduğu, kanama sinyal değişikliklerinin ise en iyi T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde ortaya çıktığı dikkati çekti. Nekrotik çekirdek sinyal intensitesinin sternokleidomastoid kas sinyaliyle oranı proton dansite, T1 ve 3D TOF görüntülerde bire yakınsken T2 ağırlıklı görüntülerde ortalama oran 1.56 ± 0.67 olup diğer sekanslara göre yüksektir.

MR görüntülerinde kanamaya ait sinyal değişikliklerinin farklı sekanslarda sternokleidomastoid kas sinyaliyle oranına bakıldığında proton dansite ve 3D TOF görüntülerde oran bire yakınsken diğer tüm sekanslarda kanama sinyalinin kas sinyalinden daha fazla olduğu dikkati çekmiştir. T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal ortalama oranı 1.63 ± 0.22 , T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal ortalama oranı 3.25 ± 1.19 olup diğer sekanslara göre yüksektir.

	NK-PD	NK-T1	NK-T2	NK-3D TOF
Mean	1,1137	,9416	1,5641	1,0608
Median	1,0400	,9300	1,4700	,9550
Std. Deviation	,50126	,20058	,67610	,29871
Variance	,251	,040	,457	,089
Range	1,94	,72	2,94	1,16
Minimum	,11	,65	,56	,75
Maximum	2,05	1,37	3,50	1,91

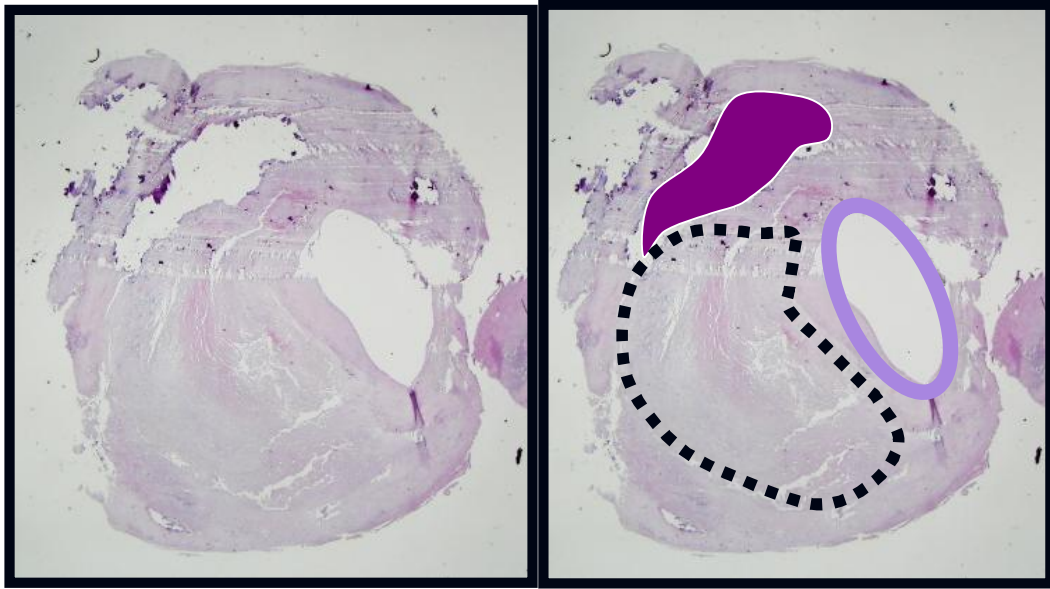
Tablo 3: Aterom plağındaki nekrotik çekirdeğin çeşitli sekanslarda sinyal ölçümleri

	KAN-T1	KAN-T2	KAN-3D	KAN-PD
Mean	1,6350	3,2577	1,1100	,8085
Median	1,6350	3,4200	1,0350	,0000
Std. Deviation	,22501	1,19495	,20340	1,03026
Variance	,051	1,428	,041	1,061
Range	,69	4,18	,61	3,10
Minimum	1,31	1,82	,95	,00
Maximum	2,00	6,00	1,56	3,10

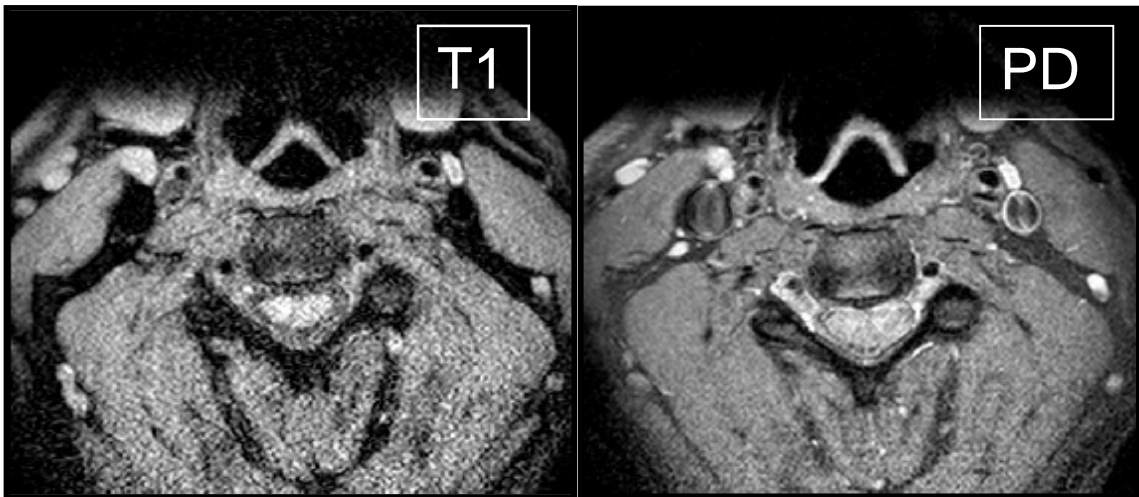
Tablo 4: Aterom plağındaki kanama ürünlerinin çeşitli sekanslarda sinyal ölçümleri

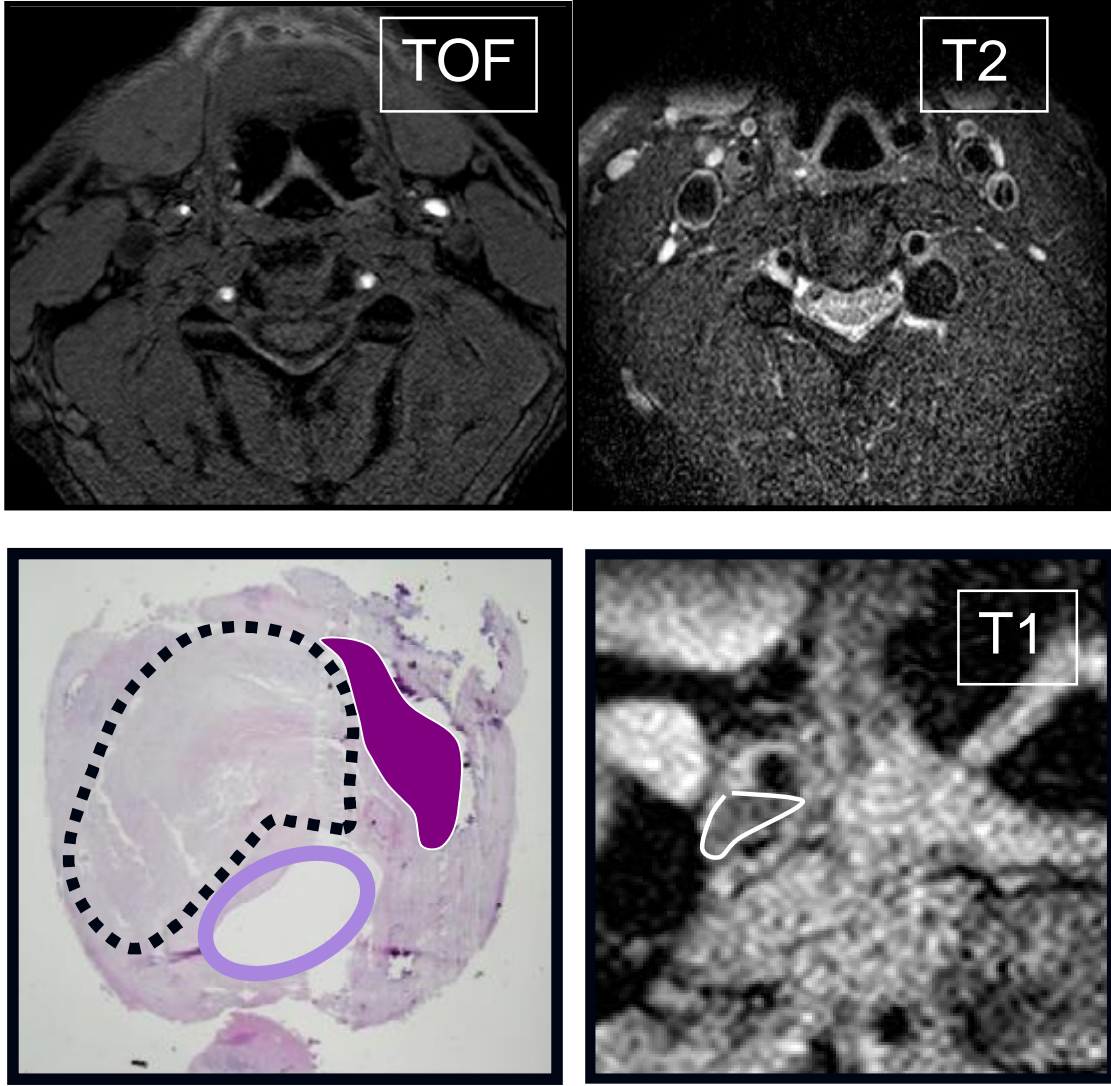
5. OLGU ÖRNEKLERİ:

OLGU 1: 58 yaşında erkek, asemptomatik, sağ ICA' da tama yakın darlık



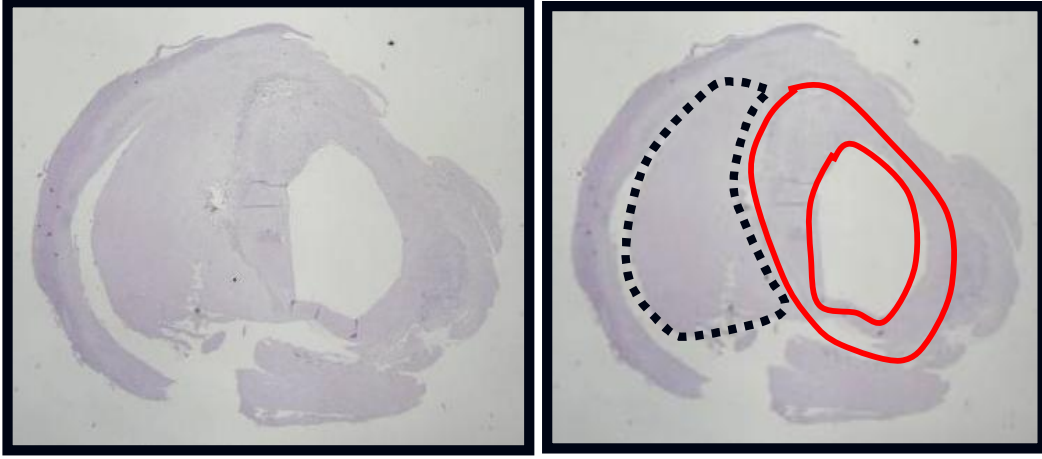
HE boyası, ●●● nekrotik çekirdek, ■ lümen, ■ kalsifikasyon



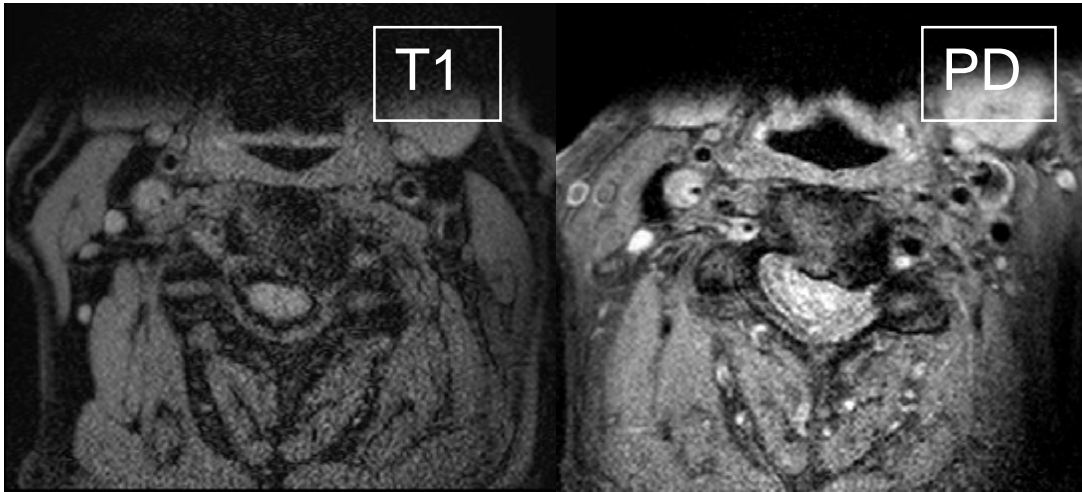


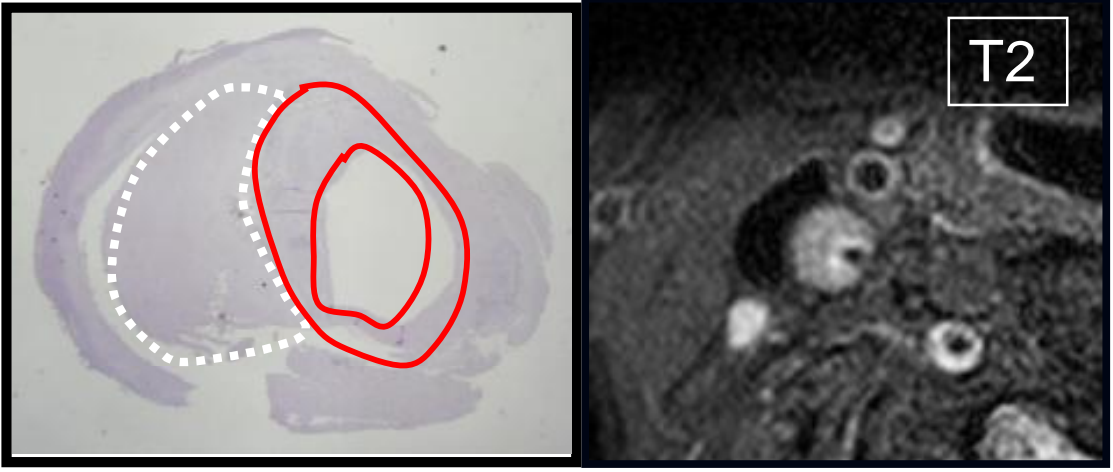
Histopatoloji preparatıyla karşılaştırmada T1 A görüntüde nekrotik çekirdek, lümen ve ikisinin arasında yer alan fibröz başlık izleniyor.

OLGU 2: 63 yaşında erkek, asemptomatik, sağ ICA'da tama yakın darlık



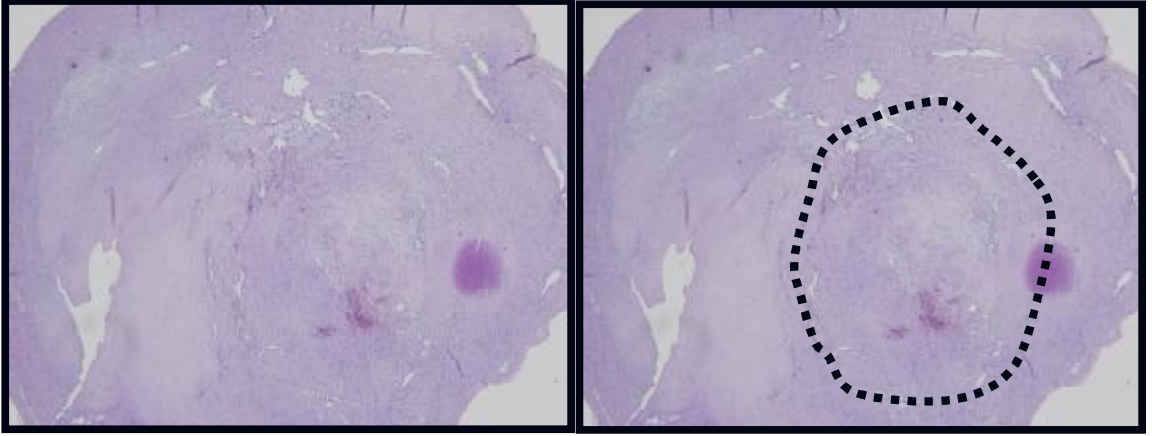
HE boyası , ●●●● nekrotik çekirdek, ■ fibröz başlık



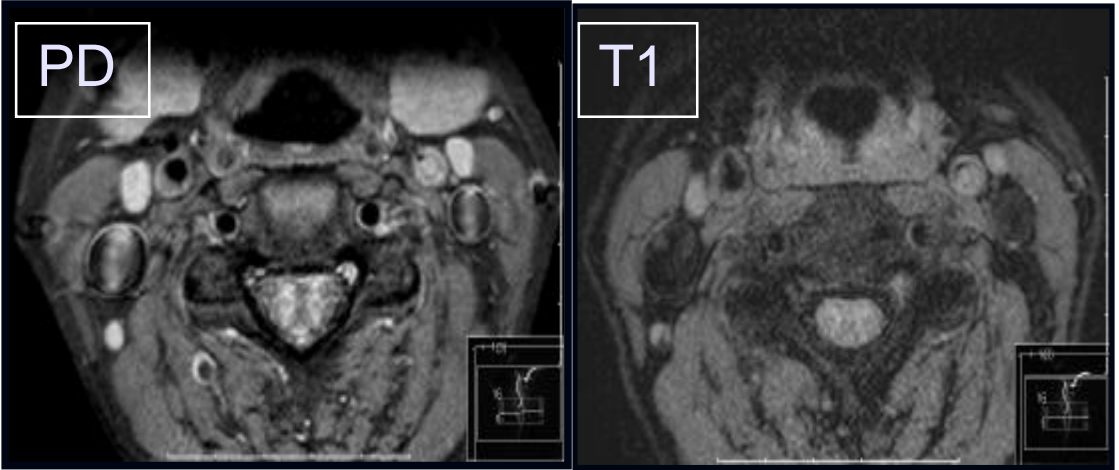


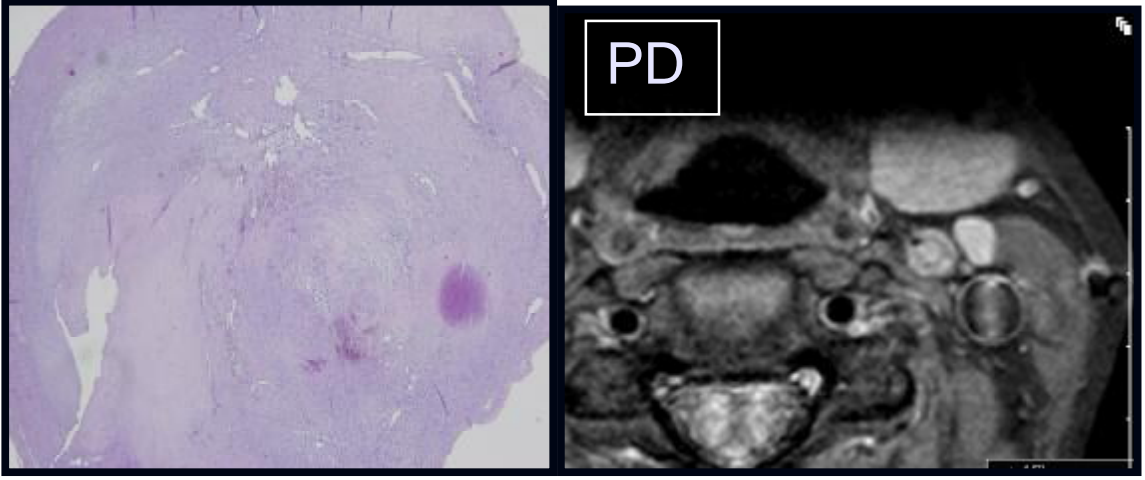
Histopatoloji preparatıyla karşılaştırmada T2 A görüntüde nekrotik çekirdek, lümen ve ikisinin arasında yer alan fibröz başlık izleniyor.

OLGU 3: 52 yaşında kadın, geçici iskemik atak, sol ICA tam tıkalı



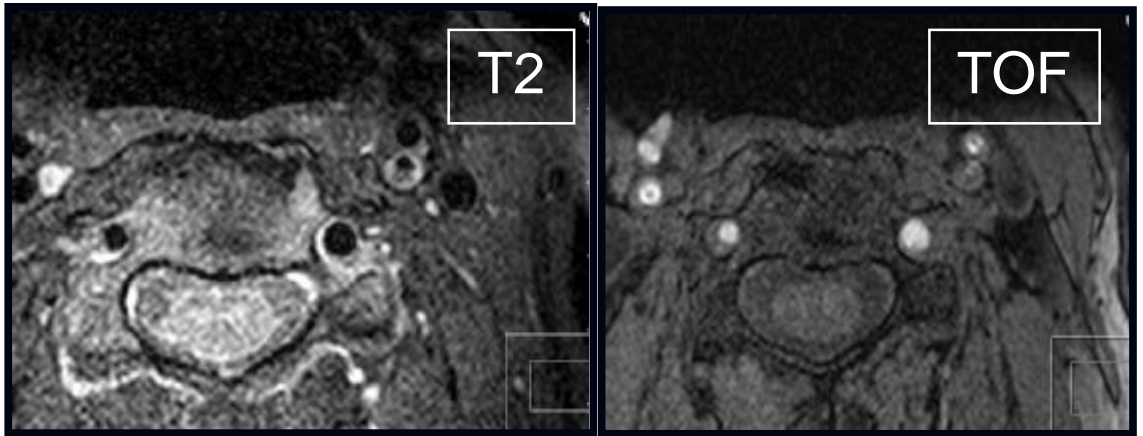
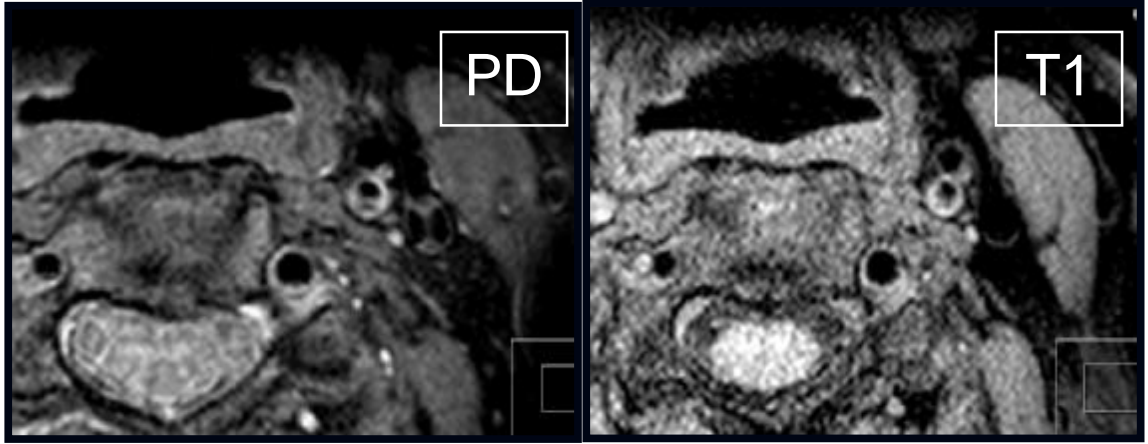
HE boyası , ●●● sol ICA'da nekrotik çekirdek içinde trombüs





Histopatoloji preparatıyla karşılaştırmada PD görüntüde nekrotik çekirdek içinde trombüs izleniyor.

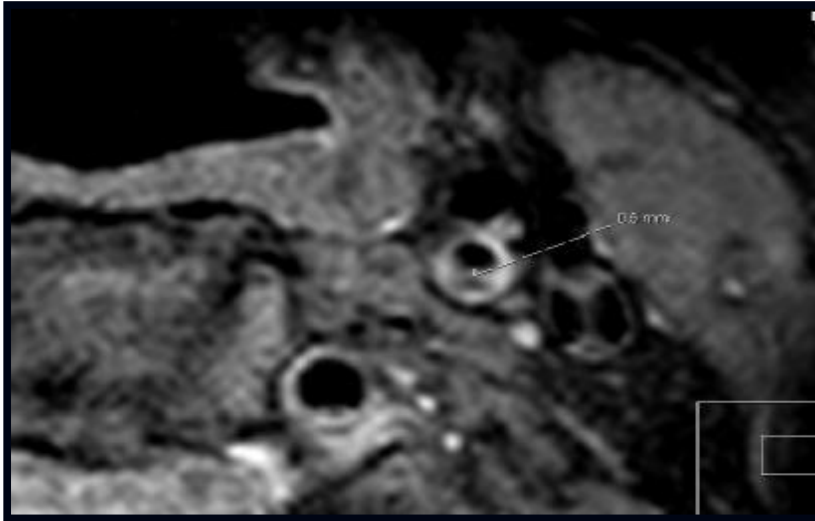
OLGU 4: 56 yaşında erkek, sağ hemiparezi, sol ICA'da %75-90 darlık



Sol ICA' da nekrotik çekirdeğin farklı sekanslarda görünümü

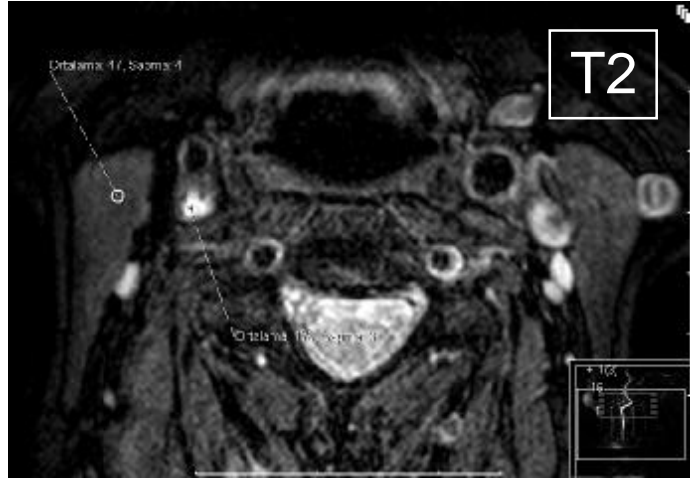
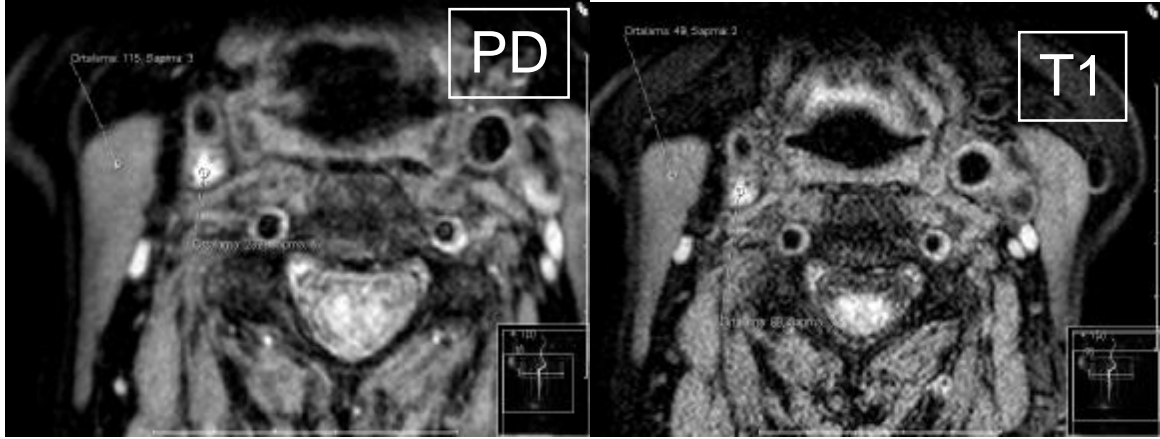


Proton dansite görüntüde nekrotik çekirdek ve SCM kasta sinyal ölçümü



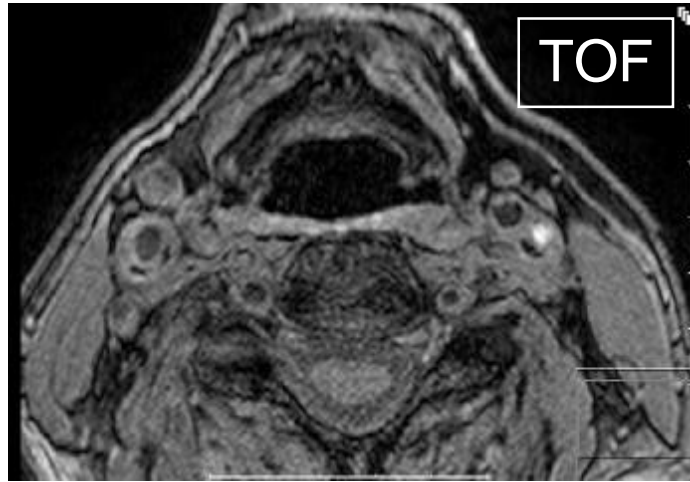
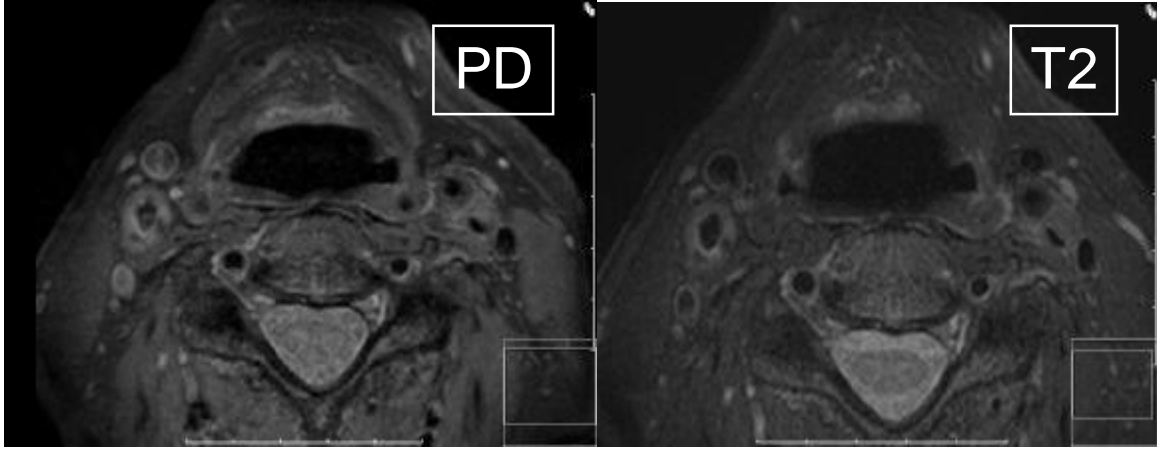
Proton dansite görüntüde fibröz başlık kalınlığının ölçümü

OLGU 5: 69 yaşında kadın, geçici iskemik atak sağ ICA'da tama yakın darlık



Sağ ICA' da PD,T1 ve T2 'de hiperintens kanama

OLGU 6: 85 yaşında erkek, geçici iskemik atak, sağ ICA' da %75-90 darlık



Sağ ICA' da PD, T2 ve TOF MRA'da hipointens kalsifikasyon

6. TARTIŞMA :

Ateroskleroz birçok arteri etkileyen sistemik bir hastalıktır. 65 yaş ve üzeri erkeklerin yaklaşık % 75' inde, kadınların % 62 'sinde karotid arterlerde değişken derecede darlığa neden olan aterom plakları olduğu gösterilmiştir (29).

65 yaş ve üzerindeki olguların yaklaşık % 5' inde % 50-99 karotid arter darlığı bulunmaktadır (29,30). Yapılan pek çok randomize kontrollü çalışma karotid endarterektominin karotid darlığı olan hastalarda medikal tedaviye üstünlüğünü göstermekteyse de hasta seçimi konusunda çelişki bulunmaktadır. Bu çelişki öncelikle asemptomatik karotid arter hastalığı konusundadır. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group (30) ve Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis (31) adlı randomize çalışmalar CEA ' nin uzun dönemde inme riskini azalttığını göstermektedir ancak yıllık mutlak risk azalması sadece %1 düzeyindedir. Bu bilgi asemptomatik karotid arter darlığı bulunan hastaların yüksek oranı ve perioperatif komplikasyonlarda son yıllarda gözlenen küçük artışın yol açtığı operasyondan beklenen uzun dönemdeki kazancın azalmasıyla birlikte değerlendirildiğinde hasta seçiminin önemini bir kez daha ortaya çıkartmaktadır (32).

Koroner arter stentleme üzerine yapılan randomize çalışmalarda stabil darlıkların revaskülarizasyonunun tek başına medikal tedavi ile takibe ek bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (33). Böylelikle risk taşıyan aterosklerotik plakların belirlenmesi ve vasküler girişim için seçilecek hastaların ayırımı bir kez daha önem kazanmıştır.

İskemik inmenin ne zaman ve nasıl ortaya çıktığını açıklamaya çalışan pek çok mekanizma bulunmakla birlikte çoğunun önceden net olarak tahmin edilmesi güçtür. İskemik inmeler kalp, aortik ark, karotid arterler, vertebobaziler sistem ya da intrakranial arterlerden kaynaklanan tromboembolizm sonucu oluşabilir. CAE yapılan hastalarda inme riskinin medikal tedavi görenlere göre düşmüş olması inmenin pek çok sebebi arasında karotid aterom plaklarına olan ilgiyi arttırmıştır.

Son iki dekatta ateroskleroz patofizyolojisi ve hassas plak yapısı üzerine giderek yoğunlaşan araştırmalar mevcut olup bu çalışmalar öncelikle koroner arter ve karotid arter çalışmalarını içermektedir.

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) (35) ve European Carotid Surgery Trial (ECST) (36) alışmaları semptomatik olgularda karotis arter lmenininde %70' den daha fazla olan darlıklarda CAE' nin faydalı olduğunu göstermektedir. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) (37,38) asemptomatik olgularda % 60' dan daha fazla darlıkların CEA ile tedavisinin medikal tedavi alan gruptaki beş yıllık ipsilateral inme riskini % 11' den % 5.1 ' e düşürdüğünü göstermiştir.

Bahsedilen tüm bu çalışmalarda aterosklerotik hastalığın ciddiyeti anjiyografik ölçümlerle belirlenmektedir. Değişik çalışmalarda darlık derecesini belirleme yöntemleri farklı olduğundan aynı hastada darlık oranları farklı çıkabilmektedir. Örneğin dijital çıkartma anjiyografisi (DSA) ve MR anjiyografide (MRA) sıklıca kullanılan NASCET lmnde internal karotid arterde darlığın en şiddetli olduğu nokta belirlenip darlık distalindeki poststenotik dilatasyonun ötesinde normal çapta olan karotid arter segmenti referans alınmakta ve bu ikisinin oranı darlık yüzdesini hesaplamada kullanılmaktadır. Referans ap, darlığın en şiddetli olduğu yerdeki çaptan daha az olabileceğinden (zellikle karotis bulb lezyonlarında) NASCET lmleri sıfır yada negatif çıkabilmektedir. ECST lm darlığın en şiddetli olduğu yerdeki çapı, aynı düzeyde tahmin edilen normal arter çapına oranlamaktadır. Referans olarak kullanılan tahmini normal çap ölçümü gözlemciler arasında düşük uyuma sahiptir.

Her ne kadar DSA, MRA ve BT anjiyografi karotid arter hastlıklarının değerlendirilmesinde standart yaklaşım olarak kullanılmaktaysa da hiçbiri damarın dış duvarını değerlendirememektedir. 1980' li yıllarda Glagov ve arkadaşları koroner arterler üzerine yaptıkları çalışmalarda ateroskleroz gelişiminin ilk zamanlarında damar çapında makaslama stresi nedeniyle genişleme oluştuğunu ve bu nedenle lümende daralma ya da kan akımında azalma olmadan aterom plağının büyüdüğünü göstermişlerdir (39). Bu vasküler kompanzasyon mekanizması lümen çapını ve makaslama kuvvetlerinin oluşturduğu stresi normalize etmektedir. Bu mekanizmayla . koroner arterlerde anjiyografik olarak saptanabilen herhangi bir darlık bulunmazken internal elastik laminanın yaklaşık % 40' ını kapsayan aterom plağı olduğu gösterilmiştir (39). Aterom plağı daha da büyüdükçe bu kompanzatuvar genişleme sınırı aşılmakta

ve plak lümenine doğru büyüyerek lüminal daralmaya, hemodinamik değişikliklere ve muhtemel tıkanıklıklara yol açmaktadır. Bu çalışmalar erken ateroskleroz plağının anjiyografik olarak gizli olduğunu göstermektedir. Ayrıca ilerlemiş ateroskleroz plağı da bu sonuçlara göre anjiyografik tekniklerle olduğundan daha küçük ölçülmektedir. Kompanzatuvar arteriyel genişleme karotid arterlerde de gösterilmiştir. Benes ve ark. anjiyografinin karotid arter darlığını olduğundan daha az gösterdiğini endarterektomi spesimenleri üzerinde yaptıkları çalışmada doğrulamışlardır (40).

İnme patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar karotid arterde anjiyografik olarak saptanan darlık derecesinin semptomatik tıkanma ile zayıf korelasyonu olduğunu göstermiş ve darlık miktarının inme riski üzerine etkili olduğu konusundaki klasik bilginin çökmesine neden olmuştur. Yapılan histopatolojik çalışmalara göre ateroskleroz progresyonu sporadik olup ateroskleroz plağının fissür ya da rüptürüne bağlıdır. Bulgular stabil olmayan, rüptüre eğilimli plak yapısında lümenin ince bir fibröz başlıkla ayrılan geniş aselüler nekrotik çekirdek ve kanama varlığını göstermektedir (41,42).

Bu sonuçlar tromboemboli ya da tıkanma riskini arttıran, yırtılmaya ve kanamaya eğilimli, “ hassas plak yapısı” tanımlamasını ortaya çıkarmıştır. Karotid anjiyografi lüminal yüzeydeki ülserasyon haricinde plak morfolojisi hakkında bilgi vermediğinden ve darlık derecesi intraplak hemoraji ya da nekrotik çekirdek varlığı ile ilişkili olmadığından karotid arter duvarını göstermek için non-invaziv görüntüleme tekniklerine ihtiyaç vardır.

Karotid arter hastalığı kuşkusıyla incelenen olgularda yaygın olarak kullanılan B-mode Ultrasonografi ve Doppler inceleme yüksek oranda kullanıcı bağımlıdır. Yoğun kalsifikasyon içeren plaklarda iç yapının görüntülenmesi, kanama ya da yağa ait ekojenitelerin birbirinden ayrımı mümkün olmamaktadır. Ayrıca ateroskleroz plağının internal karotid arterin distal intrakranial segmentlerinde yerleştiği durumlarda ya da boynu kısa olan hastalarda değerlendirme güçlükleri bulunmaktadır (43,44). Birçok araştırmacı ultrasonografi ile plak boyutlarını, fibröz başlık çapını, duvar kalınlığını ve yüzey ülserasyonunu tanımlamaya çalışmışsa da bunlar içinde genel kabul gören ana karotid arterde intima-media kalınlık (IMT) ölçümü olmuş (45) ve IMT’ in 0.9 mm üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmiştir (17). Bir çok çalışma IMT ile kardiovasküler risk faktörleri arasında ilişki olduğunu göstermiş ve periferik, karotid ve koroner aterosklerotik hastalık medikal tedavilerinin takiplerinde IMT ölçümlerinin faydasını göstermiştir (46,47,48,49).

İntravasküler Ultrasonografi (IVUS), kateter ucuna yerleştirilmiş transducerdan oluşmaktadır. Yamagishi M ve ark. IVUS ile yaptığı çalışmada anjiyografik olarak normal olan koroner arterlerin %75' inde ateroskleroz olduğunu göstermiştir (50). Kateterize edilen damar duvar yapısını ve patolojisini yakından inceleme olanağı tanımakla birlikte invaziv bir teknik oluşu IVUS kullanımını sınırlamaktadır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, multiplanar görüntüleme özelliği, üç boyutlu olarak doku karakterizasyonu yapabilme yeteneği ve non invaziv bir teknik oluşuyla ateroskleroz incelemesinde ideal bir görüntüleme yöntemi olarak görünmektedir. Aorta, koroner arterler ve karotid arterler gibi tüm vasküler yataklarda inceleme olanağı sağlamaktadır. Bunun için cihaz donanım ve yazılımında, görüntüleme parametrelerinde bir takım modifikasyonlar gerekmektedir.

Çalışmamızda tüm MR incelemeleri literatürde damar duvarını incelemek üzere canlıda (in vivo) yapılan çalışmalarda olduğu gibi 1.5 T sistemde gerçekleştirilmiştir. Son zamanlarda daha yüksek uzaysal çözünürlük ve sinyal gürültü oranı (SNR) sağlamak amacıyla 3 T ve üzeri sistemlerde ex-vivo çalışmalar yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan "Philips Sense Flex Medium IPX4" sarmalı çok kanallı faz dizilimli bir sarmal olup literatürde faz dizilimli sarmalların karotid arter görüntülemesinde oldukça yüksek düzeyde etkin olduğu ve SNR' de belirgin artış sağladığı gösterilmektedir (51,52). Karotid arterlerin yüzeysel yerleşimli oluşu, uzunluklarının cilde olan mesafelerinden daha fazla oluşu çoklu faz dizilimli sarmalın her bir kanalından eş zamanlı veri elde etmesi için son derece uygun bir zemin hazırlamaktadır (53).

Vasküler yapıların MR ile görüntülenmesinde iki genel yaklaşım bulunmaktadır:

- Bright-blood (parlak kan) görüntüleme
- Black-blood (siyah kan) görüntüleme

Parlak kan görünümü tipik olarak manyetik rezonans anjiyografide kullanılan gradient eko sekanslarda (GRE) izlenmektedir. Durağan dokulardan gelen yüksek sinyal nedeniyle direkt olarak aterom plağının iç yapısının değerlendirilmesinde parlak kan tekniği yetersiz kalmaktadır. Ayrıca akımın defaze edici etkisi ile kan protonlarında oluşan saturasyon lümen çapının kantitatif ölçümlerinde hataya yol açabilmektedir. Bu sorunlar klinik uygulamalarda darlık derecesinin olduğundan yüksek ölçümüne neden olabilmektedir (54,55). Parlak kan MRA ateroskleroz

değerlendirmesinde tek başına sınırlı değere sahip olmakla birlikte 3D TOF MRA tekniği siyah kan sekanslarla birlikte kullanıldığında plak içeriğinin belirlenmesinde aydınlatıcı olabilecek spesifik kontrast özelliklere sahiptir (23,24).

Akan kandan gelen sinyali elimine etme prensibine dayalı olan siyah kan teknikleri damar duvarını incelemede geniş kullanım alanı sağlamaktadır. Bu teknikler değişik doku kontrastları ve lümen-plak ara yüzünü ayırtma olanaklarıyla damarın hem lümenal yüzeyini hem de duvar özelliklerini tanımlamayı sağlar. Teknik olarak siyah kan görüntüleme fast spin-echo (FSE) ya da turbo spin-echo (TSE) olarak adlandırılan hızlı sekanslar kullanılır.

Siyah kan görüntüleme iki temel tekniğe dayanır: in-flow saturation (56) ve double inversion recovery (DIR) (57).

In-flow saturation tekniği : Kandan gelen sinyali genelde tam olarak baskılayamaz ve karotid bifurkasyonu gibi karmaşık akım paternlerinin olduğu alanlarda başarısı düşüktür. Bu teknikle kan sinyalini baskılamak için kardiyak tetikleme ile kan akımının en hızlı olduğu anda sinyaller toplanır (58).

Double inversion recovery (DIR) : İlk defa 1996 yılında Simonetti OP ve ark. (60) tarafından tanımlanmış olup en etkin siyah kan görüntüleme tekniği olarak bilinmektedir. DIR tekniğinde öncelikle yüzeyel sarmalın kapsadığı tüm hacme seçici olmayan bir 180 derece radyofrekans (RF) pulsu uygulanarak tüm protonlarda manyetizasyon ters çevirilir. Ardından sadece ilgilenilen kesite 180 derece RF pulsu verilerek bu kesitin protonlarında manyetizasyon tekrar elde edilir. Belirli bir ters çevirme zamanı (TI=inversion time) sonrasında seçilen kesitte akan kanın manyetizasyonu sıfır noktasına ulaşır ve kana ait sinyal elde edilmez. DIR tekniği kan sinyalini silmede oldukça başarılı olup kan akım hızına bağımlılığı düşüktür. Bu avantajlarının yanı sıra DIR tekniğinde kesit seçici olmayan ters çevirici pulsun tüm görüntüleme hacmini etkilemesi nedeniyle diğer kesitlerin incelenmesi için bir bekleme süresi ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle bu teknikle kesitli görüntüleme yapmak oldukça uzun görüntüleme zamanına neden olmaktadır. Zaman kazancını arttırmak için geliştirilmiş olan çok kesitli DIR teknikleri kan akımını tek kesitli tekniğe göre daha az baskılamakta ve görüntü kalitesi düşmektedir (59).

Çalışmamızda yukarıda belirtilen fizik prensipler göz önüne alınarak parlak kan görüntüleme 3D TOF MRA tekniği uygulanmış, diğer sekanslar (T1,T2,PD) siyah kan

teknikiyle elde edilmiştir. DIR tekniği zaman alıcı niteliği nedeniyle sadece T1 ağırlıklı görüntülerde kullanılmıştır. PD ve T2 ağırlıklı görüntülerde kardiyak tetikleme ve presaturasyon bantları ile damar içi kana ait sinyal silinmiştir.

Çalışmamızda CEA yapılmayan iki hasta ve MR' da görüntü kalitesi optimal olmayan iki hasta dışlandığında kalan 33 hastanın tümünde histopatolojik incelemede nekrotik çekirdek (NK) varlığı saptanırken MR görüntülerinde 29 hastada (% 87,9) NK saptanmıştır. Histopatoloji olguların tamamında NK varlığını saptadığı için MR 'ın NK saptamada duyarlılık ve seçiciliği istatistiksel olarak hesaplanamamıştır. Bununla birlikte elde edilen oran MR' ın doğru pozitif olguları yakalamada duyarlılığının yüksek olduğunu düşündürmektedir. Çalışmada semptomatik ve asemptomatik olan olgular arasında MR ' da NK görülme oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Saam T ve ark. 2006 yılında Radiology dergisinde yayınladıkları çalışmalarında iki taraflı karotid aterom plağı bulunan ancak tek karotid arter sulama alanında nörolojik semptomu olan 23 hastaya MR inceleme yapmış ve görüntüleri aynı hastalarda asemptomatik olan karşı taraf karotid arter aterom plağı ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda semptomatik ve asemptomatik plaklarda kalsifikasyon görülme oranı ve yağdan zengin nekrotik çekirdek boyutları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (26). Benzer şekilde Bassiouny HS ve Hatsukami TS de ayrı ayrı yaptıkları incelemelerinde nekrotik çekirdek boyutunun semptom varlığı ile anlamlı ilişkisi olmadığını yayınlamışlardır.

Takaya ve ark. %50-79 darlığı olduğu bilinen 154 asemptomatik olguyla yaptıkları araştırmada ilk MR incelemesi ardından 38.2 aylık takip sonrasında tüm olgulara tekrar MR incelemesi yapmışlar ve bu dönemde darlık olan karotid arter sulama bölgesine ait semptomları olan hastalarda fibröz başlıkta incelme, plak içinde kanama ve nekrotik çekirdek çaplarında artışa ait kanıtlar bulmuşlardır (63). Bahsedilen çalışmanın sonuçlarına göre nekrotik çekirdekte her 10 mm² ' lik artış sonradan oluşabilecek klinik semptom riskini normal popülasyona göre 1.6 kat artırırken plak içi kanama varlığı ve fibröz başlığın incelmesi, bu riski 2.6 kat arttırmaktadır.

Ouhous M ve ark. 2005 yılında AJNR 'de yayınlanan çalışmalarında %70 ve üstü semptomatik karotid arter darlığı olan hastalarda karotiste aterom plak yapısını ve serebral infarkt

paterni ile ilişkisi olup olmadığını araştırmışlar ve plak içinde yağdan zengin nekrotik çekirdek varlığının olmayan plaklara göre infarkt riskini anlamlı olarak arttırdığını göstermişlerdir (64).

Yoshida K. ve ark. 2008 yılında AJNR' de yayınlanan çalışmalarında değişik araştırmalarda nekrotik çekirdekle ilgili bulguların birbiriyle uyumsuz oluşunu nekrotik çekirdek olarak tanımlanan dokunun aterosklerozun değişik aşamalarında farklı görünüme sahip olmasına bağlamışlardır. Bu çalışmaya göre özellikle ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda nekrotik çekirdeğe intraplak kanama da eşlik etmekte ve ölçülen MR' da NK' un görünümünü belirgin şekilde etkilemektedir (63).

Çalışmamızda olgu sayısı parametrik koşulları sağlamadığından nekrotik çekirdek boyutu ile semptomatik olma arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Test sonucunda semptomu olan olgularla olmayanlar arasında NK boyutları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Çalışmamızda olgu sayımızın az olmasının istatistik sonuçlarını etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda histopatolojik incelemede ve MR görüntülerinin analizinde 33 hastanın 30 'unda her iki incelemede de kalsifikasyon varlığı saptanmıştır. Bu sonuca göre kalsifikasyon varlığı semptomatik ve asemptomatik olgular arasında anlamlı bir fark göstermemektedir. Hatsukami TS (24), Saam T (26) ve Bassiouny HS (61) yaptıkları araştırmalarda semptomatik ve asemptomatik olgularda karotid aterom plağında kalsifikasyon varlığı arasında bir fark olmadığını söylemişlerdir. Daha önceki çalışmalarda bahsedildiği gibi kalsifikasyon aterom plağı içinde de diğer dokularda yer aldığı gibi düşük sinyal intensitesinde ve keskin sınırlı olarak görülmüştür. Çalışmamızda hareket artefaktları nedeniyle suboptimal olarak kabul edilen iki olguda dahi kalsifikasyon sinyali seçilebilmiş ve patoloji preparatlarıyla karşılaştırıldığında doğruluğu anlaşılmıştır. Kullanılan 3D TOF MRA sekansı gradient eko sekansı olduğu için manyetik duyarlılık etkisiyle kalsifikasyon alanlarını diğer sekanslardan daha iyi ortaya koymuştur.

MR sonuçları altın standart olarak kabul edilen patoloji incelemeleri ile karşılaştırıldığında MR' ın kanamayı saptamada duyarlılığı % 82.3, özgüllüğü ise % 68.75 olarak hesaplanmıştır.

Hesaplanan oranlar istatistiksel olarak MR'ın kanama varlığını saptamada patoloji yerine kullanılabilmesi ve kanama olmayan olguları ayırtmada anlamlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bununla birlikte patoloji ve MR incelemelerinde semptomatik olgularla asemptomatikler arasında plak içinde kanama görülme oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Literatürde aterom plağı içindeki kanamayı tanımlamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu gösteren pek çok araştırma vardır (24,25).

Saam T ve ark. semptomatik aterom plaklarında kanama ve gevşek matriksin daha fazla olduğunu söylemişlerdir (26). Bu çalışmaya göre kanama varlığı kanamanın yerleşimi ve tipi göz önüne alınmadan değerlendirildiğinde semptomatik ve asemptomatik olgular arasında fark bulunmamıştır. Ancak kanama taze ve yakın zamanlı olmak üzere iki ayrı kategoride değerlendirildiğinde taze kanamanın semptomatik olgularda asemptomatiklere göre çok daha fazla olduğu (% 87'ye % 52 p=0.021) belirtmişlerdir. Histolojik analizde taze kanama olarak tanımlanan alanlarda intakt eritrositler görülmüştür. Bunun tekrarlayan kanamalara ya da lüminal yüzeydeki defektten (fibröz başlık yırtılması gibi) plak içinde sızan eritrositlere ait olabileceğini düşünmüşlerdir. Kanamayı yerleşimine göre de gruplandırmışlar ve lümene komşu (juxtalüminal) kanamanın semptomatik plaklarda asemptomatiklere göre daha yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmanın sonuçları kanamanın lüminal yüzeyle olan ilişkisinin ve kanama zamanının aterom plağının semptomatik olma durumunu etkilediğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda plak içinde kanama varlığını saptamada MR'ın yüksek duyarlılığa sahip olduğu sonucu bulunmuş olup bu bilgi literatürle uyum göstermektedir. Plak içi kanamanın semptomatolojiyle anlamlı ilişkisinin bulunamayışı asemptomatik ve semptomatik olarak gruplandığında olgu sayısının azalmasına bağlı olabilir. Daha fazla sayıda olguyla kanamanın plak içi yerleşimi ya da kanama yaşına göre bir sınıflama yapılması semptom varlığı ya da yokluğu ile kanama ilişkisini açıklamada daha anlamlı olabilir.

Kockx ve ark. histopatolojik incelemeleri sonucunda intraplak mikrohemorajilerin trombosit ve eritrositlerin fagositozunu, köpüksü hücrelerden nitrik oksit sentezini uyardığını

söylemişlerdir. Ayrıca aterom plağı içinde vaso vasorumların yakınında eritrosit fagosite etmiş çok sayıda makrofaj olduğunu göstermişlerdir (67).

Yuan ve ark. eritrofagositozun makrofajların düşük dansiteli lipoproteini okside etme etme kapasitesini arttırdığını ve DDL 'nin oksidasyonunun da plak içinde yağdan zengin nekrotik çekirdek çapında artışa neden olduğunu belirtmişlerdir (68). Bu çalışmada ayrıca demir depositleri içeren makrofajların nekrotik çekirdek çevresinde yığılım gösterdiği saptanmış ve böylelikle eritrofagositozun köpüksü hücrelerin oluşumunu uyardığı sonucuna varılmıştır.

Takaya N ve ark. 2005 yılında Circulation' da yayınladıkları çalışmada olgularına ilk MR incelemesinden 18 ay sonra tekrar MR incelemesi yapmışlar ve erken ya da yakın zamanlı kanamaya ait deliller bulunan olgularda ikinci incelemede aterom plağının toplam hacminde ve yağdan zengin nekrotik çekirdeğin boyutlarında belirgin artış olduğunu saptamışlardır. Ayrıca ilk incelemede intraplak kanaması olanlarda plak içinde tekrarlayan kanama olasılığının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (65). Bu çalışmanın bulguları Kolodgie ve ark. nın öne sürdüğü intraplak kanamanın aterojenik aktiviteyi uyardığı ve plak içinde serbest kolesterol ile makrofaj aktivasyonunun kaynağı olabileceği hipoteziyle uyum göstermektedir (66).

Literatürde semptomatik karotid plaklarla ilgili yapılmış olan en geniş olgu serisine sahip çalışma Redgrave ve ark. nın yapmış olduğu 2006 yılında Circulation ' da yayınlanan 526 semptomatik olgudan oluşan çalışmadır. Bu araştırmaya göre plak instabilitesinde fibröz başlığın yırtılması, geniş nekrotik çekirdek, yoğun makrofaj infiltrasyonu önemli rol oynamaktadır. Makrofaj infiltrasyonunun fibröz başlığın yırtıldığı olgularda ve inme geçirenlerde daha fazla olduğunu göstermişler ve makrofaj infiltrasyonunun fibröz başlık yırtılması için bir uyarıcı olduğunu belirtmişlerdir (69).

Yuan ve ark 2002' de yayınladıkları retrospektif çalışmalarında gelişmiş aterom plaklarında fibröz başlığın yırtılmasının semptomlarla yakın ilişkisi olduğunu söylemişlerdir (70). Semptomatik olgularda inme ile aynı taraf ve karşı taraf karotid arterlerin karşılaştırıldığı çalışmada aynı taraf aterom plağında kanama ve fibröz başlık yırtılması daha yüksek oranda bulunmuştur (26,71).

Literatürde MR ile fibröz başlığın canlıda non invaziv olarak gösterilmesini histopatoloji verileriyle karşılaştıran ilk yayın Hatsukami ve ark. na aittir (72). Bu çalışmada 3D MOTSA MRA ile karotid arterlerde fibröz başlık parlak olan lümeneye göre hipointens olarak görüntülenmiş ve histopatoloji sonuçlarıyla MR sonuçları arasında yüksek uyum saptanmıştır.

Falk ve ark. (73) major koroner arter trombotik olaylarının % 75 den daha fazlasında aterosklerotik plağın yırtılması ve trombojenik subendotelyal plak içeriğinin açığa çıkmasının etkili olduğunu söylemişlerdir.

Carr ve ark. 25' i asemptomatik, 19' u semptomatik toplam 44 karotid endarterektomi spesimeni ile yaptıkları araştırmada semptomatik olguların % 74' ünde fibröz başlığın yırtıldığını , %98' inde ise incelendiğini göstermişlerdir (74).

Çalışmamızda histopatoloji incelemeleri sonucunda asemptomatik olgularda semptomatiklere göre düz kas hücresi miktarı anlamlı olarak daha fazla ve semptomatik olgularda asemptomatiklere göre makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Histopatolojik incelemede asemptomatik olan olguların % 91.6' sında fibröz başlık kalınlığı 0.25 mm' den fazla, semptomatiklerin ise % 56.2 'sinde 0.25 mm' den kalın fibröz başlık bulunmaktaydı. Oranlar asemptomatik hastalarda fibröz başlık kalınlığının ve bütünlüğünün korunmasının daha fazla olduğunu göstermekteyse de istatistiksel olarak semptomatik ve asemptomatik olgular arasında fibröz başlık kalınlığı ve bütünlüğü açısından bir fark bulunmamıştır.

MR görüntüleri değerlendirilirken nekrotik çekirdekle uyumlu görünümün T2 ağırlıklı sekansa diğerlerinden daha belirgin olduğu dikkati çekti. Nekrotik çekirdek sinyal intensitesinin sternokleidomastoid kas sinyaliyle oranı proton dansite, T1 ve 3D TOF görüntülerde bire yakınen T2 ağırlıklı görüntülerde ortalama oran 1.56 ± 0.67 olup diğer sekanslara göre yüksektir.

Jianming C ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmalarına göre yağdan zengin nekrotik çekirdek TOF ve kontrastsız T1 ağırlıklı sekanslarda kasa göre izo-hiperintens, PD ve T2 ağırlıklı sekanslarda ise değişken sinyal intensitesine sahiptir (27). Postkontrast T1 ağırlıklı görüntülerde kontrast tutmamakta ya da az kontrastlanmaktadır. Çevresindeki daha kuvvetli kontrastlanan dokulara göre hipointens görünmektedir. Yuan ve arkadaşları da yağdan zengin nekrotik çekirdek

sinyal intensitesinin sternokleidomastoid (SCM) kasa oranını fibröz başlığa göre belirgin düşük olarak ölçmüşlerdir.

MR görüntülerinde kanamaya ait sinyal değişikliklerinin kanama sinyal değişikliklerinin ise en iyi T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde ortaya çıktığı, farklı sekanslarda SCM kas sinyaliyle oranına bakıldığında proton dansite ve 3D TOF görüntülerde oran bire yakınken diğer tüm sekanslarda kanama sinyalinin kas sinyalinden daha fazla olduğu dikkati çekmiştir. T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal ortalama oranı 1.63 ± 0.22 , T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal ortalama oranı 3.25 ± 1.19 olup diğer sekanslara göre yüksektir. T2 görüntülerde kanama sinyalinin kasa oranının diğer tüm sekanslara göre daha fazla ölçülmesinin SCM kas sinyalinin T2' de belirgin olarak daha düşük olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. (Örnek olarak AO adlı hastada manuel olarak yerleştirilen ROI ile yapılan ölçümlerde kanam sinyalinin kasa oranları çeşitli sekanslarda şöyleydi: PD: 200/133, T1: 93/70, T2: 85/25). Yoshida K. ve ark. pek çok çalışmadan farklı olarak T2 ağırlıklı görüntülerde kanamaya ve nekrotik çekirdeğe ait sinyali SCM kas yerine submandibular bez sinyaliyle oranlamışlardır. Kasa ait belirgin düşük sinyal dezavantajını giderse de bu yöntem bizim çalışmamızda karotid arterin intrakranial segmentlerinde yerleşimli aterom plağı olan olgular da bulunması (iki olgu) ve manuel yapılan ölçümlerde her kesitte kas ve gland sinyallerinin farklı ölçülebilmesi olasılığı gözönüne alınarak uygulanmamıştır.

Jianming C ve Saam T. çeşitli çalışmalarında kanama zamanına göre sağlam eritrositler ve intraselüler methemoglobin içeren taze kanama; lizise uğramış ve ekstraselüler methemoglobin içeren yakın zamanlı kanama tiplerini tanımlamışlar ve taze kanamanın TOF ve T1 görüntülerde hiperintens, PD ve T2 görüntülerde izo-hipointens; yakın zamanlı kanamanın tüm sekanslarda hiperintens olacağı belirtilmişlerdir (25, 26). Aynı araştırmacıların vurguladığı bir diğer önemli nokta, kanama evolüsyonunun aterom plağı içinde intraserebral kanama ile benzer zamanlarda olmadığı ve çeşitli aşamaların mikroçevrenin koşullarına göre değişken zaman birimlerinde gerçekleştiğidir.

7. SONUÇ:

1. MRG ile plak iç yapısı görüntülenebilir.

2. MRG plak içinde bulunabilecek NK, kanama, fibröz başlık, kalsifikasyon gibi oluşumları oldukça güvenilir biçimde gösterebilmektedir.

3. Histopatoloji ile saptanabilen fibröz başlıkta yer alan düz kas hücre yoğunluğu ve iltihabi hücre infiltrasyonu gibi belirteçleri mevcut MR teknolojisiyle göstermek mümkün değildir. (Böyle bir hedef daha çok moleküler görüntülemeyle başarılabilir gibi görünmektedir.) Çalışmamızda histopatolojik incelemelerde öngördüğümüz gibi semptomatik hastalarda plak içi inflamatuvar hücre yoğunluğunda artış ve düz kas hücrelerinde azalma saptanmıştır. MRG' de ve histopatolojik incelemelerde fibröz başlık kalınlıklarında semptomatik ve asemptomatik hastalar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır.

4. Bu çalışmadaki histopatoloji sonuçları göz önüne alınmazsa tek başına MR bulguları semptomatik ve asemptomatik plakları ayırtedebilmekle birlikte istatistiksel olarak beklediğimiz performansı göstermemiştir. İstatistik sonuçlarının esas olarak çalışmadaki başlıca kısıtlılık olan asemptomatik olgu sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmüştür.

5. Çalışmada plak morfolojisini görüntülemekte kazandığımız deneyim gelecekte histopatolojik korelasyona gerek bırakmayan ve bu sayede de daha çok sayıda asemptomatik hastayı görüntülememizi sağlayacak çalışmalar yapabilmemizin yolunu açmıştır.

8. ÖZETLER:

8.1. TÜRKÇE ÖZET:

Karotis aterosklerotik hastalığında duyarlı plak yapısının görüntülenmesinde manyetik rezonans görüntülemenin yeri

AMAÇ: Karotid arteriyel sistemi değerlendirmede kullanılan görüntüleme yöntemleri damar lümenindeki daralma oranını noninvaziv olarak tanımlayabilme olanağı verse de damar duvar kalınlığı, plak yapısı ve içeriğini göstermede yetersiz kalmaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), mükemmel yumuşak doku kontrastı ile fibrotik, yağlı, kalsifik ya da trombotik plak içeriğini farklı tekniklerle birbirinden ayırt edebilme yeteneğine sahiptir. Bu çalışmadaki amaçlarımız: semptomatik ve asemptomatik karotid plak morfolojisini histopatolojik olarak belirlemek, histopatolojik kesitlerle eşleştirilen MRG kesitlerinde plak bileşenlerinin görüntülemeye yansıyor yansımadığını saptamak ve plak bileşenleri MRG ile görüntülenebiliyorsa bunların MRG görüntüleme özelliklerini tanımlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda endarterektomi kararı alınmış olan 24 semptomatik, 13 asemptomatik toplam 37 karotid darlık olgusunu inceledik. Tüm hastaların görüntülemesi Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji ABD’da 1.5 T Philips İntera Achieva MR cihazında cerrahi öncesindeki 1 hafta içinde yapıldı. Philips Sense Flex Medium IPX4 sarmalı ile karotid bifurkasyon ortada kalacak şekilde 5 cm uzunluğundaki karotid segmenti görüntülendi.

İnceleme T1, T2, proton dansite (PD), 3 boyutlu time of flight MR anjiyografi (3D TOF MRA) sekanslarından oluşturuldu. Bunlardan T1, T2 ve PD sekanslarında kan akımı sinyalsiz, 3D TOF MRA sekansında ise akım yüksek sinyalli olarak görüldü. T1, T2 ve PD sekanslarında EKG tetikleme yapıldı. T1 ağırlıklı seride “double inversion recovery” tekniği ile, PD ve T2 ağırlıklı

serilerde ise tarama hacminin iki tarafına yerleştirilen presatürasyon bantları ile lümen sinyali baskılandı.

MR görüntülerinin değerlendirilmesi sırasında aterom plağı iç yapısında nekrotik çekirdek, fibröz başlık, plak içine kanama, kalsifikasyon ve lümende trombus ile uyumlu olabilecek alanlar belirlendi. Ölçülen fibröz başlık boyutları 0.5 mm' den ince ve kalın olmak üzere gruplandı. Kanama ve nekrotik çekirdeğe ait olabilecek sinyaller ve eş düzeydeki sternokleidomastoid kas üzerine ROI yerleştirilerek sinyal intensiteleri görülebildikleri tüm sekanslarda ölçüldü. Saptanan tüm nekrotik çekirdek boyutları iki ekseninde ölçüldü. İki olguya ait MR görüntüleri ileri derecede hareket artefaktları nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Toplam 33 olguda endarterektomi operasyonu sonrası spesimenler histopatolojik olarak incelendi. Patoloji bakımında MR' da aranan plak komponentleri araştırıldı. Ek olarak aterom plağı içinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve düz kas hücre yoğunluğu değerlendirildi.

BULGULAR: 33 hastanın tümünde histopatolojik incelemede nekrotik çekirdek (NK) varlığı saptanırken MR görüntülerinde 29 hastada (% 87,9) NK saptanmıştır. Semptomatik ve asemptomatik olan olgular arasında MR'da NK görülme oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda olgu sayısı parametrik koşulları sağlamadığından nekrotik çekirdek boyutu ile semptomatik olma arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Test sonucunda semptomu olan olgularla olmayanlar arasında NK boyutları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

MR' da ve patoloji spesimenlerinde ölçülen nekrotik çekirdek boyutları çarpılıp ölçümler karşılaştırıldığında MR için ortalama NK boyutu 9.17 ± 8.92 , patoloji için ortalama NK boyutu 11.06 ± 10.68 olarak hesaplandı. Olgu sayısı parametrik koşulları karşılamadığı için yapılan Wilcoxon sıralı işaretler testinde p değeri: 0.184 olup sonuç MR' la yapılan ortalama NK boyut ölçümleri ile patolojide yapılan ölçümlerin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını göstermektedir.

Histopatolojik incelemede ve MR görüntülerinin analizinde 33 hastanın 30 'unda her iki incelemede de kalsifikasyon varlığı saptanmıştır. Bu sonuca göre kalsifikasyon varlığı semptomatik ve asemptomatik olgular arasında anlamlı bir fark göstermemektedir.

MR sonuçları, patoloji incelemeleri ile karşılaştırıldığında MR'ın kanamayı saptamada duyarlılığı % 82.3, özgüllüğü ise % 68.75 olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan oranlar istatistiksel olarak MR'ın kanama varlığını saptamada patoloji yerine kullanılabileceği ve kanama olmayan olguları ayırtetmede anlamlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bununla birlikte patoloji ve MR incelemelerinde semptomatik olgularla asemptomatikler arasında plak içinde kanama görülme oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda histopatoloji incelemeleri sonucunda asemptomatik olgularda semptomatiklere göre düz kas hücresi miktarı anlamlı olarak daha fazla ve semptomatik olgularda asemptomatiklere göre makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

Histopatolojik incelemede asemptomatik olan olguların % 91.6'sında 0.25 mm'den fazla, semptomatiklerin ise %56.2'sinde 0.25 mm'den kalın fibröz başlık görülmüştür. Oranlar asemptomatik hastalarda fibröz başlık kalınlığının ve bütünlüğünün korunmasının daha fazla olduğunu göstermekteyse de istatistiksel olarak semptomatik ve asemptomatik olgular arasında fibröz başlık kalınlığı ve bütünlüğü açısından bir fark bulunmamıştır.

MR görüntüleri değerlendirilirken nekrotik çekirdekle uyumlu görünümün T2 ağırlıklı sekansta, kanama sinyal değişikliklerinin ise en iyi T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde ortaya çıktığı dikkati çekti.

SONUÇ: Çalışmamız MRG ile aterom plağının iç yapısının görüntülenebileceğini, plak içinde bulunabilecek NK, kanama, fibröz başlık, kalsifikasyon gibi oluşumların ayırtedilebileceğini göstermektedir. Bu çalışmadaki histopatoloji sonuçları göz önüne alınmazsa tek başına MR bulguları semptomatik ve asemptomatik plakları ayırtedebilmekle birlikte istatistiksel olarak beklediğimiz performansı göstermemiştir. İstatistik sonuçlarının esas olarak çalışmadaki başlıca kısıtlılık olan asemptomatik olgu sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmüştür. Histopatoloji ile saptanabilen fibröz başlıkta yer alan düz kas hücre yoğunluğu ve iltihabi hücre infiltrasyonu gibi belirteçlerin semptomatik ve asemptomatik olgularda anlamlı farklılık göstermesi dikkat çekicidir.

Bu çalışmada plak morfolojisini görüntülemekte kazandığımız deneyim gelecekte histopatolojik korelasyona gerek bırakmayan ve bu sayede de daha çok sayıda asemptomatik hastayı görüntülememizi sağlayacak çalışmalar yapabilmemizin yolunu açmıştır.

8.2 İNGİLİZCE ÖZET :

Diagnostic value of magnetic resonance imaging in carotid atherosclerotic disease

PURPOSE: Imaging methods used for diagnosing carotid disease can show the degree of stenosis but are inefficient at evaluating the vessel wall and composition of the atheroma plaque. Magnetic Resonance Imaging (MRI) has excellent contrast resolution and ability to distinguish between fibrotic, hemorrhagic and calcific components. The aim of our study is to diagnose symptomatic and asymptomatic plaque morphology with pathologic specimens after carotid endarterectomy; to investigate whether or not the plaque components are identified with MRI and to find out the MRI characteristics of the plaque components in case that they are identified.

METHODS: 37 patients who were scheduled for carotid endarterectomy for carotid stenosis (24 symptomatic, 13 asymptomatic) were imaged at 1.5 T Philips İntera Achieva MR system equipped with a surface coil (Philips Sense Flex Medium IPX4). The carotid bifurcation was centered around a five-centimeter-segment of the artery imaged. All patients underwent MR imaging within a week before surgery. Axial T1, T2, proton weighted images were performed for black blood imaging while 3D TOF MR angiography for bright blood imaging. Data were collected from electrocardiogram gated images. Black blood double inversion recovery technique with T1 and presaturation pulses with T2 and proton weighted images were used to reduce luminal signal.

Plaque tissue components such as lipid-rich necrotic core (NC), hemorrhage, calcification, luminal thrombus were identified by using previously published MR imaging criteria. All signal intensities were compared with the sternocleidomastoid muscle at a point adjacent to and at the same depth as the carotid arteries. All necrotic core diamensions measured at two axes. The fibrous caps were categorized as thinner or thicker than 0.5 mm. Two patients were excluded from the study because of poor image quality.

Thirtythree patients underwent carotid endarterectomy surgery. Plaque components, inflammatory cell infiltration and smooth muscle cells were searched at histological examination.

RESULTS: Of the 33 patients all had necrotic core at histology sections and 30 of them were seen at MR imaging. There was no significant difference in necrotic core area measured between symptomatic and asymptomatic patients.

The NC areas measured by MRI and histology were 9.17 ± 8.92 and 11.06 ± 10.68 respectively.

Of the 33 patients, 30 showed calcification by MRI imaging and histology and there was no difference between the symptomatic and asymptomatic group.

The sensitivity of MRI to show hemorrhage was % 82.3 and the specificity was % 68.75 . meaning that MRI can be used to identify hemorrhagic areas of the plaque but there was no difference between the symptomatic and asymptomatic group.

Smooth muscle cells were found much more frequently in asymptomatic patients and macrophage cells were in turn more frequently encountered in symptomatic ones.

Fibrous cap (FC) thickness measurements by histology showed that patients without symptoms had thicker FCs than the symptomatic ones but there was no significant statistical difference.

Necrotic core signals were best shown at T2 weighted and hemorrhage signal at T1 and T2 weighted images.

CONCLUSIONS: In vivo MRI is capable of identifying NC, FC, hemorrhage and calcification at atheroma plaque. The statistical performance of our study was poorer than we thought because of the fewer number of asymptomatic patients. Our experience of atheroma plaques with this study will be useful for imaging large patient series without the need for histologic correlation.

9. KAYNAKLAR :

1. Kolodgie FD, Nakazawa G, Sangiorgi G, Ladich E, Burke AP, Virmani R, Pathology of Atherosclerosis and Stenting, Neuroimaging Clinics of North America 2007: 285-301
2. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics–2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85–e151.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:165–171.
4. Jianming Cai, Lin Ma, et al. Comparison of symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid plaque features with in vivo MR imaging. *Radiology* August 2006; 240: 464-472
5. Karmonik C, Basto P, Morrisett J D, Quantification of carotid atherosclerotic plaque components using feature space analysis and magnetic resonance imaging. Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference New York City, USA, Aug 30-Sept 3, 2006
6. Kerwin W, Xu D, et al. Magnetic resonance imaging of carotid atherosclerosis plaque analysis. *Top Magn Reson Imaging* 2007;18:371-378
7. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, et al. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001;104:68–73.
8. Jean M. U-King et.al. Evaluation of carotid stenosis with axial high-resolution black-blood MR imaging. *Eur Radiol* (2004) 14:1154–1161
9. Osborn A. Diagnostic Imaging Brain. Amirys InC2004
10. Castillo M. Neuroimaging and Head and Neck: vascular occlusive disorders. 3rd ed. 2005;193-229
11. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, *Circulation* 2006;113: 696 and *Circulation* 2006;114: 630

12. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: *Stroke* 2006;37:577-617.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al., for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report, *JAMA* 2003;289:2560-72.
14. Ruland S, Richardson D, Hung E, Brorson JR, Cruz-Flores S, Felton WL 3rd, et al., for the AAASPS Investigators. Predictors of recurrent stroke in African Americans. *Neurology* 2006;67:567-71
15. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569-73.
16. Moore KL, Dalley AF: *Clinically Oriented Anatomy*, 9th ed. Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins, 2006
17. Secil M, Temel *Ultrasonografi ve Doppler*, 1.baskı, Meta Basım Matbaacılık, 2008
18. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwarz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation*. 1995;92:1355–1374.
19. Sary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1777–1778.
20. Eubank WB, Yuan C, Fisher ER, Luna JA, Reichenbach DD, Schmiedl UP, Beach KW. Endarterectomy plaque shrinkage: comparison of T2-weighted MR imaging of ex vivo specimens to histologically processed specimens. *J Vasc Invest*. 1998;4:161–170.
21. Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke* 2004;35:1079–1084.
22. Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:234–239.

23. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation* 2001;104:2051–2056.
24. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102:959–964.
25. Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, et al. Differentiation of intraplaque versus juxtaluminal hemorrhage/thrombus in advanced human carotid atherosclerotic lesions by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation* 2004;110:3239–3244.
26. Saam T, Cai J, Ma L. et al. Comparison of Symptomatic and Asymptomatic Atherosclerotic Carotid Plaque Features with in Vivo MR Imaging, *Radiology* August 2006 Volume 240: Number 2, 464-472
27. Jianming C, Thomas S. Hatsukami S. et al., In Vivo Quantitative Measurement of Intact Fibrous Cap and Lipid-Rich Necrotic Core Size in Atherosclerotic Carotid Plaque: Comparison of High-Resolution, Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Histology, *Circulation* 2005;112;3437-3444
28. Wasserman BA, Smith WI, Trout HH III, Cannon RO III, Balaban RS, Arai AE. Carotid artery atherosclerosis: in vivo morphologic characterization with gadolinium-enhanced double-oblique MR imaging initial results. *Radiology*. 2002;223:566–573.
29. O'leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23: 1752 1760.
30. Halliday A, Mansfield A, Marro J et al, MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
31. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
32. DERDEYN CP. Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis:trial it. *Stroke* 2007;38(Suppl. 2):715-720.

33. Boden W, O’rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, et al., Courage Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.
34. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA, Antithrombotic Atherapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501
35. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445–453.
36. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis:final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379–1387.
37. Chaturvedi S. Public health impact of carotid endarterectomy. *Neuroepidemiology* 1999; 18:15–21.
38. Connors JJ, Seidenwurm D, Wojak JC, et al. Treatment of atherosclerotic disease at the cervical carotid bifurcation: current status and review of the literature.*AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:444–450.
39. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries.*N Engl J Med* 1987;316:1371–5.
40. Benes V, Netuka D, Mandys V, Vrabec M, Mohapl M, Benes V Jr, et al. Comparison between degree of carotid stenosis observed at angiography and in histological examination. *Acta Neurochir. (Wien)* 2004;146:671–7.
41. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation* 1992; 86(suppl 6): III30–III42.
42. Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA,et al. Juxtalumenal location of plaquenecrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1997;26:585–594.
43. Gronholdt MM. Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2–13.
44. Kimura BJ, Bhargava V, DeMaria AN. Value and limitations of intravascular ultrasound imaging in characterizing coronary atherosclerotic plaque. *Am Heart J* 1995; 130:386–396.
45. Estes JM, Quist WC, Lo Gerfo FW, Costello P. Noninvasive characterization of plaque morphology using helical computed tomography. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998; 39:527–534.


46. Fathi R, Marwick TH. Non-invasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am. Heart J.* 2001; 141:694–703.
47. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 14–22.
48. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der GY. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation* 1999; 100: 951–957.
49. Agewall S, Fagerberg B, Attvall S, Wendelhag I, Urbanavicius V et al. Carotid artery wall intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in men at high and low coronary risk. *Stroke* 1995; 26: 956–960.
50. Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, Nakatani S, Koyama J, Nissen SE. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 352–357.
51. Hayes CE, Mathis CM, Yuan C. Surface coil phased arrays for high resolution imaging of the carotid arteries. *J. Magn. Reson. Imaging* 1996; 6: 109–112.
52. Fayad ZA. Noncoronary and coronary atherothrombotic plaque imaging and monitoring of therapy by MRI. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2002; 12: 461–471.
53. Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, Souza SP, Mueller OM. The NMR phased array. *Magn. Reson. Med.* 1990; 16: 192–225
54. Jackson MR, Chang AS, Robles HA, Gillespie DL, Olsen SB, Kaiser WJ, Goff JM, O’Donnell SD, Rich NM. Determination of 60% or greater carotid stenosis: a prospective comparison of magnetic resonance angiography and duplex ultrasound with conventional angiography. *Ann. Vasc. Surg.* 1998; 12: 236–243
55. Townsend TC, Saloner D, Pan XM, Rapp JH. Contrast material-enhanced MRA overestimates severity of carotid stenosis, compared with 3D time-of-flight MRA. *J. Vasc. Surg.* 2003; 38: 36–40.

56. Edelman RR, Mattle HP, Wallner B, Bajakian R, Kleefield J, Kent C, Skillman JJ, Mendel JB, Atkinson DJ. Extracranial carotid arteries: evaluation with 'black blood' MR angiography. *Radiology* 1990; 177: 45–50.
57. Edelman RR, Chien D, Kim D. Fast selective black blood MR imaging. *Radiology* 1991; 181: 655–660.
58. Steinman DA, Rutt BK. On the nature and reduction of plaque- mimicking flow artifacts in black blood MRI of the carotid bifurcation. *Magn. Reson. Med.* 1998; 39: 635–641.
59. Yarnykh VL, Yuan C. Multislice double inversion–recovery black-blood imaging with simultaneous slice reinversion. *J. Magn. Reson. Imaging* 2003; 17: 478–483
60. Simonetti OP, Finn JP, White RD, Laub G, Henry DA (1996) “Black blood” T2-weighted inversion-recovery MR imaging of the heart. *Radiology* 1996:49–57
61. Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA, et al. Juxtalumenal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1997;26:585–594.
62. Hatsukami TS, Ferguson MS, Beach KW, et al. Carotid plaque morphology and clinical events. *Stroke* 1997;28:95–100.
63. Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRIVinitial results. *Stroke.* 2006;37: 818-823.
63. Yoshida K, Narumi O, Chin M, Inoue K, Tabuchi T. et al, Characterization of Carotid Atherosclerosis and Detection of Soft Plaque with Use of Black-Blood MR Imaging *AJNR* 29 May 2008 : 868-874•
64. Ouhlous M, Flach H Z, Weert TT, Hendriks JM, Sambeek MR , et al, Carotid Plaque Composition and Cerebral Infarction: MR Imaging Study, *AJNR Am J Neuroradiol* May 2005 26:1044–1049
65. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Polissar NL, Ferguson G, et al, Presence of Intraplaque Hemorrhage Stimulates Progression of Carotid Atherosclerotic Plaques: A High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Study, *Circulation* 2005;111;2768-2775;
66. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV, Virmani R. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med.* 2003;349:2316–2325.

67. Kockx MM, Cromheeke KM, Knaapen MW, Bosmans JM, De Meyer GR, Herman AG, Bult H. Phagocytosis and macrophage activation associated with hemorrhagic microvessels in human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:440–446
68. Yuan XM, Anders WL, Olsson AG, Brunk UT. Iron in human atheroma and LDL oxidation by macrophages following erythrophagocytosis. *Atherosclerosis.* 1996;124:61–73
69. Redgrave N.E., Lovett J.K., Gallagher P.J. and Rothwell P.M. Histological Assessment of 526 Symptomatic Carotid Plaques in Relation to the Nature and Timing of Ischemic Symptoms: The Oxford Plaque Study, *Circulation* 2006;113:2320-2328
70. Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation.* 2002;105:181-185.
71. Yamada N, Higashi M, Otsubo R, et al. Association between signal hyperintensity on T1-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:287Y292.
- 72.. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL and Yuan C, Visualization of Fibrous Cap Thickness and Rupture in Human Atherosclerotic Carotid Plaque In Vivo With High-Resolution Magnetic Resonance Imaging, *Circulation* 2000;102:959-964
73. Falk E. Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiology.* 1991;68:28B–35B.
74. Carr S, Farb A, Pearce WH, et al. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg.* 1996;23:755–766.
75. Virmani R, Narula J, Leon MB, Willerson JT, *The Vulnerable Atherosclerotic plaque Strategies for Diagnosis and Management*, Blackwell Publishing, 2007

9. EKLER:

Ek 01: Etik kurul onay formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU Tarih ve Sayı: 26.05.2008/212	
<p><u>Etik Kurul Üyeleri</u> Prof.Dr.Taner ÇAMSARI Prof.Dr.Tunç ALKIN Prof.Dr.Mustafa SEÇİL Prof.Dr.Ayça Arzu SAYDNER Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK Doç.Dr.Murat DUMAN Doç.Dr.Güven ASLAN Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN Yus KARSLI</p> <p><u>Etik Kurul Başkanı</u> Prof.Dr.Taner ÇAMSARI</p> <p><u>Etik Kurul Sekreteri</u> Hatice İGCI</p>	<p style="text-align: center;">DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,</p> <p>Etik Kurulumuzun 22 Mayıs 2008 tarih ve 07/12/2008 no.lu toplantısında; 206/2008 Protokol numaralı Radyodiagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Süleyman MEN'in proje yöneticisi, Araç Gör.Dr.Feyza SÖNMEZ'in sorumlusu olduğu, "Duyarlı plak görüntülemeye MRG'nin yeri" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.</p> <p>Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Bilgilerinizi ve gerçeğini arz ederim.</p> <p style="text-align: right;"> Prof. Dr.Taner ÇAMSARI Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanı</p>

Tel: 0232 412 22 54

Ek 02: Bilgilendirilmiş onam formu örneği:

**KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI
AYDINLATILMIŞ (BİLGİLENDİRİLMİŞ) ONAM FORMU**

Çalışmanın Adı: Karotis aterosklerotik hastalığında duyarlı plak yapısının görüntülenmesinde MRG' nin yeri

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırmadır. Bu araştırmanın amacı, beyninize kan akımını sağlayan ana damarlarda daralmaya neden olan plakları manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi ile değerlendirmek ve planlanan ameliyatınız sonrasında görüntüleme verilerini patoloji verileriyle karşılaştırmaktır. Katıldığınız araştırma, tıp dünyasında son yılların en güncel konularından biri olup bu konu ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır.

Araştırmada ana damar tıkanıklığı nedeniyle bilinen bir yakınması olan 20 gönüllü ve yakınması olmayan 20 gönüllünün katılması planlanmaktadır.

Araştırmada yer alan her gönüllüye kendisine kalp damar cerrahisi doktorları tarafından yapılması planlanan **karotis endarterektomi (boyun ana atar damarına uygulanan damar sertliğine yol açan plağın çıkartılması)** ameliyatından önceki bir haftalık süre içinde bir kez, boyun bölgesinde yer alan, beyin kanlanmasını sağlayan ana atardamarlara yönelik manyetik rezonans görüntüleme incelemesi yapılacaktır. Görüntüleme bulguları ameliyatınız sonrasında çıkarılan dokunun patolojik inceleme sonuçlarıyla karşılaştırılacaktır.

MRG incelmesi, kullanılan **kontrast madde (damardan verilen görüntü kalitesini arttıran ilaç)** ve patolojik incelemeler için sizden hiçbir ücret ya da sevk işlemi yaptırmanız talep edilemeyecektir.

Manyetik rezonans inceleme süresi ortalama 30 dakika olup son beş dakikada damar yolundan 10 ml manyetik rezonans kontrast madde verilecektir. Kontrast madde verilme

nedeni inceleme görüntü kalitesini arttırmak olup ilacın kendisi ya da yapılan görüntüleme işlemi asıl hastalığınıza yönelik bir tıbbi yarar sağlamamaktadır.

Bu araştırmada inceleme sırasında kullanılacak olan kontrast maddeye bağlı alerjik reaksiyonlar gibi riskler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir; ancak olası rahatsızlıklar ile ilgili gerekli önlemler alınmış olup **birimizde gerekli alerji tedavi edici ilaçlar bulunmaktadır. (oksijen desteği, adrenalin, kortikosteroid, antihistaminik ilaçlar)**. Ayrıca fakültemizde acil ve yoğun bakım konusunda eğitimli doktor ve sağlık personeli 24 saat hizmet vermektedir

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile

ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için siz ya da yakınınız 0 232 412 59 01 no.lu telefondan araştırmacı Dr. Feyza Sönmez AKAY ile iletişim kurabilirsiniz. (Adresi: DEÜTF Radyodiagnostik ABD. Narlıdere)

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırmacı size ait elde ettiği tıbbi verilerin araştırma amacına uygun olmadığına karar verirse sizin rızanıza bakılmaksızın araştırma dışında bırakılabilirsiniz. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Dr. Feyza Sönmez AKAY

Görevi: Araştırma Görevlisi

Adresi: DEÜTF Radyodiagnostik ABD. Narlıdere

Tel.-Faks: 0 232 412 59 01

Tarih ve İmza: