

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRANİYOSERVİKAL ARTER DİSEKSİYONLU
HASTALARDA ANJİOTENSİNOJEN M235T VE
ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
İNSERSİYON/DELESYON (I/D) GEN
POLİMORFİZMLERİNİN RİSK FAKTÖRÜ OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. HAMİT ÇELİK
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. YÜKSEL KAPLAN**

MALATYA - 2013

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRANİYOSERVİKAL ARTER DİSEKSİYONLU
HASTALARDA ANJİOTENSİNOJEN M235T VE
ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
İNSERSİYON/DELESYON (I/D) GEN
POLİMORFİZMLERİNİN RİSK FAKTÖRÜ OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. HAMİT ÇELİK
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. YÜKSEL KAPLAN**

MALATYA- 2013

**İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklenmiştir
(proje no:2012/61).**

TEŐEKKÖRLER

Bu tezin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana destek olan tanımaktan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım ve kıymetli hocam Doç. Dr. Yüksel Kaplan'a, insanlığı, bilgisi ve hekimliği ile ileride yaşamımda örnek alacağım Nöroloji Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cemal Özcan'a, hoşgörü ve şefkatle bilgisini paylaşan Doç. Dr. Sibel Sibelaltınayar'a, değerli bölüm hocalarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, nöroloji kliniği tüm çalışanlarına, hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen sevdiklerime TEŐEKKÖR EDERİM.

Varlığı ile hayatıma anlam katan canım kızım Defne'ye...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar ve ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KRANIYOSERVİKAL ARTER DİSEKSİYONLARI.....	4
2.1.1 Sınıflandırma.....	7
2.1.2. Epidemiyoloji.....	8
2.1.3. Etyoloji.....	8
2.1.4. Patofizyoloji.....	9
2.1.5. Karotis arter diseksiyonlarında klinik bulgular.....	10
2.1.6. Vertebral arter diseksiyonlarında klinik bulgular.....	13
2.1.7. Tanı.....	15
2.1.8. Tedavi yaklaşımları.....	19
2.1.9. Prognoz.....	22
2.2. ANJİOTENSİN CONVERTİNG ENZİMİ.....	23
2.2.1. Temel genetik kavramlar.....	23
2.2.2. Polimorfizimin tanımı.....	24
2.2.3. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi.....	26
2.2.4. ACE gen polimorfizimi.....	27
2.2.5. ACE gen I/D polimorfizimi ve sistemik hastalıklar.....	28
2.2.6. ACE gen I/D polimorfizmi ve serebrovasküler hastalıklar.....	29
2.2.7. ACE gen I/D polimorfizmi ve diğer nörolojik hastalıklar.....	30
2.2.8. AGT geni M235T polimorfizmi ve sistemik hastalıklar.....	31
2.2.9. AGT geni M235T polimorfizmi ve serebrovasküler hastalıklar.....	31
2.2.10. AGT geni M235T polimorfizmi ve diğer nörolojik hastalıklar.....	32

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ.....	47
7. ÖZET	48
8. SUMMARY.....	50
9. KAYNAKLAR.....	52
10. EKLER.....	65

TABLULAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1 : Grubların demografik özellikler yönünden karşılaştırılması.....	40
Tablo 2 : Hastaların klinik bulguları.....	41
Tablo 3 : Grupların ACE gen I/D polimorfizmi bulguları.....	42
Tablo 4 : Grubların AGT gen M235T gen polimorfizmi bulguları.....	42
Şekil 1 : Vertebral arter segmentlerinin Şematizasyonu.....	5
Şekil 2 : Diseksiyon tipleri.....	7
Şekil 3 : Karotis diseksiyonunda BTA görüntülemesi.....	18
Şekil 4 : Karotis diseksiyonunda DSA görüntülemesi.....	19
Şekil 5 : Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi ve son metabolitleri	25
Şekil 6 : Anjiotensinojen geni için DNA izolasyonu erime eğrisi	37
Şekil 7 . ACE geni için DNA izolasyonu erime eğrisi	38

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AGT	: Anjiotensinojen
AGTR1	: Angiotensin II Reseptor Tip 1
AGTR2	: Angiotensin II Reseptor Tip 2
APOE	: Apolipoprotein E
AT-1	: Anjiotensin-I
AT-2	: Anjiotensin-II
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi
C1	: Servikal 1
CCA	: Carotis Communis Arter
COL3A1	: Tip III Prokollejen A1
COL5A	: Tip V prokollojen A1
COL5A2	: Tip V prokollojen A2
COL8A1	: Tip 8 kollojen A1
COL8A2	: Tip 8 kollojen A2
DSA	: Dijital substraksiyon anjiografi
DUSG	: Doppler ultrasonografi
D/D	: Delesyon/Delesyon
ECA	: Eksternal karotid arter
ELN	: Tropoelastin
ĞİA	: Geçici iskemik ataklar
ICA	: İnternal karotid arter
ICAM-1	: İntraselluler adhezyon molekülü-1
I/D	: İnsersion/Delesyon
I/I	: İnsersion/İnsersion
KAD	: Karotis arter diseksiyonu
KSAD	: Kraniyoservikal arteriyel diseksiyon
MRA	: Magnetik Rezonans Anjiografi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
OSA	: Orta serebral arter
PİCA	: Posterior inferior serebeller arter

RAAS : Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
SAK : Subaraknoid kanama
VA : Vertebral arter
VAD : Vertebral arter diseksiyonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kraniyoservikal arteriyel diseksiyonlar (KSAD), genç erişkinlerde önemli bir iskemik inme nedenidir. Tüm iskemik inmelerin %2'si, buna karşılık genç inmelerin yaklaşık %20-25'inin ekstrakraniyal daha az sıklıkta intrakraniyal arterlerin diseksiyonu sonucu olduğu bildirilmektedir (1, 2).

KSAD, damarın intima tabakasının yırtılması sonucunda oluşur. Kan intramural hematoma neden olur. İntramural hematoma damarın intima tabakasına doğru ilerlerse damar lümenini önemli ölçüde daraltır veya lokal trombus oluşmasına neden olabilir. Oluşan trombus sekonder olarak distal damarlarda embolizasyona yol açabilir. Adventisyaya doğru ilerleyen bir diseksiyon ise nadiren semptomatik olabilen anevrizmal dilatasyona (pseudoanevrizma) sebep olabilir.(2)

Arteriyel diseksiyonların patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Arter diseksiyonları, spontan veya travmatik olabilir. Spontan gelişen diseksiyonların fibromusküler displazi, Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, konnektif doku hastalığı, osteogenezis imperfecta tip I gibi bazı genetik geçişli hastalıklar ve arteriopatilerler ayrıca migren, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, hiperhomosistinemi, sigara ve hipertansiyon gibi durumlarla birliktelik gösterdiği bildirilmektedir.

Spontan arteriyel diseksiyonlu hastaların az bir kısmında ailede diseksiyon öyküsü bulunmaktadır. Ailesel özellik taşıyanlarda diseksiyonların multipl olma ihtimali ve rekürens riski yüksektir. Genetik olabileceği düşünülmeyle birlikte bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu hastalık için net olarak bir gen identifiye edilememiştir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) vasküler tonusu, sıvı elektrolit dengesi ve sempatik sinir sistemini etkileyerek, kardiyovasküler homeostaziste önemli rol oynayan bir sistemdir.

RAAS, endokrin sistem gibi fonksiyon görür. Renin, böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden salınır ve dolaşımında karaciğerde sentez edilen anjiotensinojeni anjiotensin-1 (AT-I)'e çevirir. Daha sonra AT-I, pulmoner dolaşımında anjiotensin-converting enzim (ACE) ile anjiotensin-2 (AT-II)'e çevrilir. AT-II vücutta bilinen en vazokonstriktif ajanlardan biridir.

RAAS gen sistemini renin, angiotensinogen (AGT), angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) geni, angiotensin II reseptör tip 1 ve 2 (AGTR1, AGTR2) genleri oluşturur.

Bunlardan üzerinde en çok çalışılan genlerden biri olan ACE geni 17. kromozom uzun kolunun 23 bölgesinde (17q23) lokalize olmuştur. Bu gen, 21 kilobaz (kb) ağırlığında olup 26 ekzon ve 25 introndan oluşur. Çeşitli çalışmalarda ACE geninde 78-160 arasında polimorfik bölge bulunduğu bildirilmektedir (3, 4).

1990 yılında ACE geninin 16'ncı intronunda 287 baz çiftinin olduğu bir bölgenin varlığında insersiyon veya yokluğunda delesyon ile karakterize farklı büyüklükte iki ACE alleli tanımlanmıştır. İnsersiyon I sembolü ile delesyon ise D sembolü ile gösterilmiştir (3). ACE gen polimorfiziminde üç tip genotip vardır: 1. insersiyon homozigot (II), 2. delesyon homozigot (DD), 3. heterozigot I/D

Bu bireylerde ACE aktivitesi DD taşıyan bireylerde II taşıyan bireylere göre 2 kat daha yüksek saptanmıştır. ID genotipinde olanlarda enzim seviyesi ara düzeydedir. (4)

Bir diğer RAS geni anjiotensinojen (AGT) genidir. AGT geni, 1. kromozomun uzun kolunda (1q45-43) lokalize 5 ekzon içeren bir gendir. Anjiotensinojen M235T polimorfizimi, AGT'nin 235. pozisyonundaki metionin yerine treonin gelmesi ile oluşan bir varyanttır. Bu polimorfizm substitüsyon sonucu oluşmaktadır. Sonuç olarak MM, MT ve TT olmak üzere 3 tip genotip oluşmaktadır. Plazma AGT düzeyi genotipe göre önemli değişiklikler gösterir. T235 homozigotlar M235 homozigotlardan % 20 daha fazla AGT seviyesine sahiptir. Plazmadaki AGT miktarında kan basıncı, su ve elektrolit dengesinde önemlidir (5).

Son yıllarda genetik biliminde olan hızlı gelişmeler, insan genleri ve genetik hastalıklarla ilgili bilgilerimizi arttırmıştır. 1953'te DNA'nın çift sarmal yapısının gösterilmesi, 1985'te polimeraz zincir reaksiyonunun kullanıma girmesi ve 1990'larda insan genom projesi ile tüm alanlarda olduğu gibi nöroloji genetiğindeki gelişmeler hız kazanmıştır. 1961'de fenilketonüri (FKU) yenidoğanda ilk metabolik bozukluk, 1983'te Huntington ilk haritalanan genetik hastalık ve distrofin geni ile Duchenne Müsküler Distrofisi (DMD) ilk moleküler tanı uygulanan hastalık olmuştur.

Literatürde, bu gen polimorfizmlerinin başta kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere çeşitli sistemik hastalıkların yanı sıra multipl skleroz, migren, Alzheimer hastalığı, iskemik ve hemorajik inme gibi nörolojik hastalıklarla ilişkisini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda iskemik inmeli hastalarda anjiotensinojen M235T ve ACE geni I/D polimorfizminin birer bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ayrıca inmenin diğer alt tipi olan hemorajik inme için de bu gen polimorfiziminin risk faktörü olabileceği gösterilmiştir.

Literatürde KSAD hastalarda bu gen polimorfizimlerinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmada, öykü, nörolojik muayene ve radyolojik görüntüleme ile hem intrakranial hemde ekstrakranial karotis ve vertebral arterlerde diseksiyon saptanan hastalarda anjiotensinojen M235T ve ACE geni I/D polimorfizmlerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRANIYOSERVİKAL ARTER DİSEKSİYONLARI

Kraniyoservikal arteriyel diseksiyonlar (KSAD), genç erişkinlerde önemli bir iskemik inme nedenidir. Tüm iskemik inmelerin %2'si KSAD'la ilişkilendirilmektedir. Buna karşılık genç inmelerin yaklaşık %20-25'inin ekstrakraniyal daha az sıklıkta intrakraniyal arterlerin diseksiyonu sonucu olduğu bildirilmektedir (1, 2). KSAD, yaşlı populasyonda %2-3 oranında görülmektedir (2).

Diseksiyonlar, genellikle 30 ile 50 yaş arasında ve her iki cinsten benzer sıklıkta görülmektedir (1).

Beyin arkus aorta ve dallarından ayrılan sağ ve sol internal karotis arterler, sağ ve sol vertebral arterler aracılığı ile beslenir (6).

Supratentoriyel bölgeyi besleyen internal karotis arter (ICA), a.carotis communis'in (CCA) dalıdır. CCA, solda doğrudan arkus aorta'nın dalı olarak çıkarken sağda ise trunkus brakiosefalikusun bir dalıdır. CCA, servikal bölgede dal vermeden dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar yükseldikten sonra tiroid kıkırdağın üst sınırına yakın bölgede iki dala ayrılır. Bu dallardan biri olan ICA, servikal bölgede dal vermeden yükselerek kafa tabanında karotis kanalına girer. İntrakraniyal bölgede karotis kanalından çıktıktan sonra orta kafa çukurunda dura materi delerek kavernöz sinusun içine girer. Arter daha sonra kavernöz sinusu oluşturan diğer dura yaprağını delerek subaraknoid bölgeye ulaşır. Subaraknoid aralıkta uç dallara ayrılmadan önceki parçasına 'supraklinoid segment' denir. ICA, subaraknoid aralıkta uç dallarına ayrılır. ICA'nın kavernöz sinus içindeki son kısımlarına genellikle 'karotis sifonu' denir.

ICA bu seyrini 4 segmentte tamamlar:

Servikal segment: Ana karotid arterden karotid kanal girişine kadar olan segmenttir; dal vermez.

Petrozal segment: Temporal kemiğin petroz kısmı içindeki segmenttir.

Kavernöz segment: Kavernöz sinüs içindeki segmenttir.

Serebral (Supraklinoid) segment: Kavernöz sinüs çıkışından optik kiazmanın lateralinde, anterior serebral arter ve orta serebral arter dallarına ayrıldığı bifurkasyona kadar olan segmenttir.

İnfratentoriyal bölgeyi ise vertebrobaziler sistem beslemektedir. Vertebrobaziler sistem dolaşımını a. subclavia'nın dalı olan vertebral arterler (VA) sağlar. Sağ a. subclavia, sağ CCA gibi brakiosefalik trunkustan, solda ise doğrudan arcus aorta'dan çıkar. Vertebral arter (VA), a.subclavia'dan ayrıldıktan sonra 5. ve 6. servikal vertebraların transvers foraminaları içine girerek 1. servikal vertebraya kadar yükselir (şekil 1). Atlasın arkasına doğru kıvrım yaparak kranium boşluğuna foremen magnumdan girer ve medullanın vertebrolateralinde seyreder.

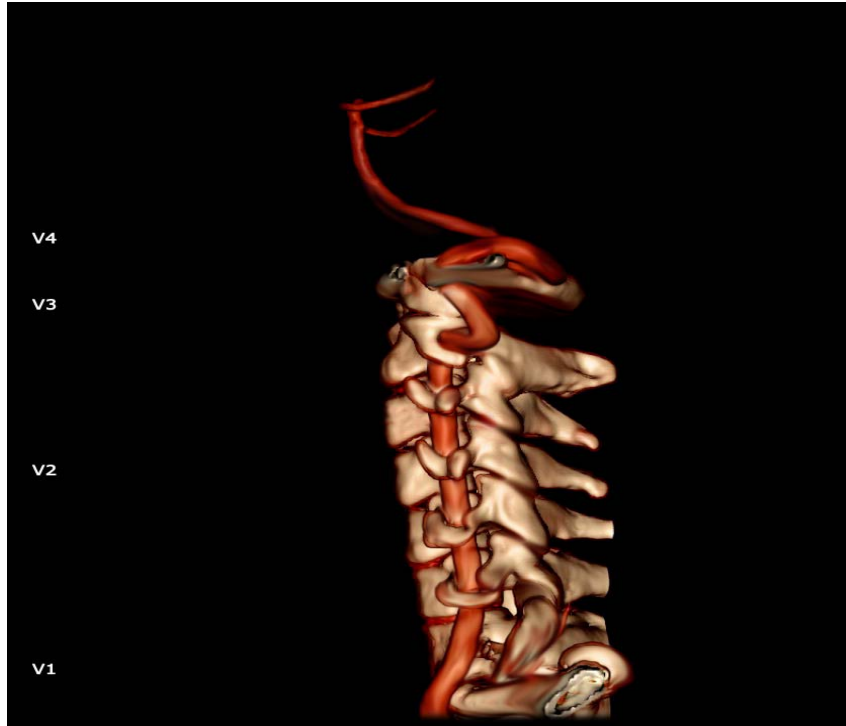
Vertebral arter, 3'ü ekstrakranial 1'i intrakranial olmak üzere 4 segmentten oluşmaktadır.

V1 segmenti; subklavian arter çıkışından C6 transvers foramen girişine kadar,

V2 segmenti; C6–C2 transvers foramenler arası,

V3 segmenti; C2 transvers foramen çıkışından duraya kadar,

V4 segmenti; duraya girişten vertebrobaziler arter bileşkesine kadar olan kısımları ifade etmektedir (7).



Şekil 1:Vertebral arter segmentlerinin şematizasyonu

Burda vertebral arter; 1. Posterior spinal arter, 2. Anterior spinal arter, 3. Posterior inferior serebeller arter (PICA) dallarını verir.

Her iki vertebral arter, ponsun anterior yüzünde orta hatta birleşerek baziller arteri oluştururlar.

Damar duvarı histolojik olarak içten dışa doğru intima, medya ve adventisya olarak adlandırılan üç farklı tabakadan oluşmuştur.

Karotis ve vertebral arter diseksiyonları, genellikle boyun bölgesine yönelik bir travma sonrası veya tamamen spontan olarak gelişen intimal yırtık sonucu oluşur. Damar duvarı yırtıldığında medya tabakasında bulunan damarı besleyen vaso vasorumlarında yırtılması ve kanaması sonucu oluşan kan intramural hematoma neden olur. İntramural hematom ya intimaya ya da adventisyaya doğru ilerleyebilir. Eğer oluşan mural hematom intimaya doğru ilerlerse akımın sağlandığı gerçek lümenin yanında mural hematomun oluşturduğu, kan akımının olmadığı yalancı bir lümenin oluşumuna yol açar (çift lümen belirtisi). Bu durum arteriyal stenoz veya oklüzyona neden olabilir. Ayrıca intimal yırtık bölgesinde veya yalancı lümen içindeki oluşabilecek trombus gerçek lümen aracılığıyla sekonder olarak distal damarlarda embolik iskemik inmeye yol açabilir. Adventisyaya doğru ilerleyen bir diseksiyon ise nadiren semptomatik olabilen anevrizmal dilatasyona (pseudoanevrizma) sebep olabilir (1, 6, 8).

Ekstrakraniyal vertebral ve karotis arterler styloid çıkıntı ve servikal vertebra kemik yapıları arasında yaralanmaya yatkındırlar. Bu nedenle ekstrakraniyal vertebral ve karotis arter diseksiyonları, intrakraniyal segment diseksiyonlarına göre daha sık görülmektedir. Karotis arter diseksiyonlarında (KAD) diseksiyon en sık ICA orijininin ilk 2 cm'lik bölümünün üstünde görülür. Ekstrakraniyal vertebral arter diseksiyonu (VAD) ise en sık C1-C2 düzeyindeki V3 segmentinde görülür (1).

KSAD, etkilenen damara bağlı olarak klinikte inme, geçici iskemik atak (GİA) veya lokal semptomlara ait bulgularla ortaya çıkabilir.

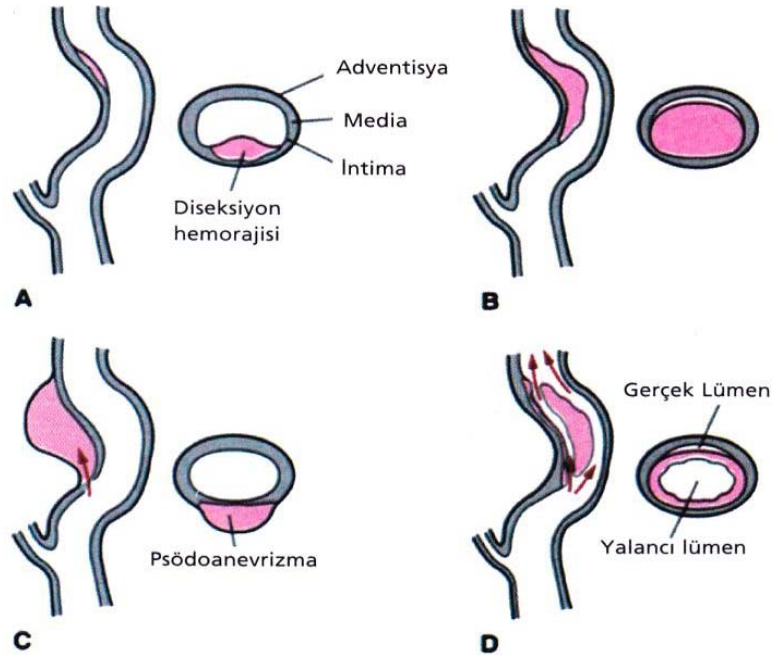
KSAD, klinik özelliklerin giderek daha iyi anlaşılıyor olması ve nöroradyolojideki gelişmeler sayesinde günümüzde daha fazla tanınır hale gelmiştir. Doğru yaklaşım ve tanı, etkin tedavi seçeneklerinin kullanılmasıyla hastaların %90'ında olumlu sonuç alınmaktadır (9).

2.1.1. Sınıflandırma

Karotis ve vertebral arter diseksiyonları, damar duvarının intima tabakasındaki yırtılma sonucu oluşur. Damar duvarı yırtıldığında medya tabakasında bulunan damarı besleyen vaso vasorumlar da yırtılır. Bu yırtılma sonucu oluşan kan *intramural hematoma* oluşumuna neden olur. İntramural hematoma ya intimaya ya da adventisyaya doğru ilerleyebilir.(10)

1. Subintimal diseksiyonlar: İntramural hematoma kan damarının intima tabakasına doğru ilerlemesiyle oluşurlar. Bu durum damarda *çift lümen* görünümüne neden olur. Bu görüntü, birincisi akımın olduğu gerçek lümen, ikincisi mural hematoma bağlı oluşan, kan akımının olmadığı yalancı lümenin oluşturduğu izlenimdir (şekil 2A, 2B). Bu tip diseksiyonlar, damar lümeninde önemli ölçüde stenoz veya oklüzyona yol açarak hemodinamik yetmezliğe neden olabilirler. Ayrıca hasarlanmış intimanın bulunduğu yerde veya yalancı lümen içinde oluşan trombus sekonder olarak distal damarlarda embolizasyona yol açabilmektedir (şekil 2D).

2. Subadventisyal diseksiyonlar: Hematomun damar tabakarından olan adventisyaya doğru ilerlemesiyle oluşurlar. Bu tür diseksiyonlar ise nadiren semptomatik olabilen anevrizmal dilatasyona (pseudoanevrizma) sebep olabilmektedirler (şekil 2C) (1, 8, 11, 12).



Şekil 2. Diseksiyon tipleri

A: Arter duvarına kanama, B: Kanama sonrası lümen darlık gelişimi,
C: Pseudoanevrizma gelişimi, D: Kanama alanında rekanalizasyon sonrasında yalancı lümen gelişimi

2.1.2. Epidemiyoloji

Arter diseksiyonları, spontan veya travmatik olabilir. Spontan oluşan karotis arter sistemine ait yıllık diseksiyon insidansı 2.5-3/100.000 iken vertebral arterler için bu oran 1-1.5/100.000'dir (13, 14). Travmayla ilişkili servikal arter diseksiyonları ise %1.6 oranında görülmektedir (15, 16).

Diseksiyonlar, yeni doğan ve çocukluk yaş grubu da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Fakat görülme sıklığı, 30 ile 50'li yaşlar arasında artış göstermekte ve 5.dekatta pik yapmaktadır. Erişkinler arasında her iki cinste eşit oranda görülmektedir. Ancak diseksiyon sırasında kadınlar erkeklerden ortalama 5 yıl daha genç bulunmuştur (6, 17). Bununla birlikte yeni tarhli yayınlarda, KAD'larının erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (18, 19)

KSAD'ın gerçek insidansının daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Bu durum, KSAD'ların bazen asemptomatik veya minör semptomlarla ortaya çıkması ve bu olgulara tanı koymadaki güçlükler ayrıca inme veya GİA bulgularıyla ortaya çıkmış olsa bile yeterli incelemelerin yapılmamasıyla ilişkilendirilmektedir (20).

2.1.3. Etyoloji

KSAD'nın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. KSAD ya spontan ya da minör travmayla ilişkili olarak meydana gelir.

Girişimsel işlemler (anjiyografi, anjioplasti gibi), ani baş-boyun hareketleri, öksürme, kusma, boyun manipulasyonu, intübasyon uygulanması, tavan boyama, yoga ve çeşitli sportif aktiviteler gibi boyun bölgesine penetran olmayan minör travmalar KSAD için tetikleyici rol oynayabilmektedir (5, 13, 18).

Büyük travma sonrası disseksiyona ait belirtiler hemen çıkabileceği gibi geç dönemde de ortaya çıkabilmektedir. Trafik kazası geçirmiş 500 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, kaza sonrası 4-12 aylık dönemde 8 olguda KSAD saptanmıştır. Yazarlar, kaza sonrası 12 ay içinde posttravmatik arteriyel diseksiyon ve bununla ilişkili olarak serebrovasküler olayların görülme riskinin diseksiyonların genel popülasyondaki insidansından çok daha yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir (19).

Spontan diseksiyonlarda tam olarak arteriyel patolojiler ortaya konulmamış olmakla birlikte yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonlar, fibromusküler displazi, Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, konnektif doku hastalığı, herediter hemokromatozis, α -1 antitripsin eksikliği, osteogenezis imperfecta tip I gibi arteriopatilerle birlikte spontan diseksiyon daha sık görülmektedir. Migren, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, hiperkolesterolemi, hiperhomosistinemi, sigara ve hipertansiyon da spontan arter diseksiyonu için risk faktörü olarak tanımlanmışlardır (1, 18, 21, 22, 23).

Diseksiyonların spontan mı minör travmalardan mı kaynaklandığı klinik prezentasyon ve patolojik incelemelerle ayırt edilememektedir (24).

Bazı vakalarda diseksiyon bilateral olarak görülebilmektedir. Bu durum genellikle boyun bölgesini içine alan ani hareket ve travmalarla ilişkili bulunmuştur. Bilateral diseksiyon vertebral arterlerde % 22 oranında görülürken karotis arterlerde bu oran % 4'tür. Bu durum vertebral arterlerin travmalara karotis arterlerden daha açık olması ile açıklanmaktadır (25, 26).

Spontan arteriyel diseksiyonlu hastaların %2-3'ünde ailede diseksiyon öyküsü bulunmaktadır. Ailesel özellik taşıyanlarda diseksiyonların daha erken yaşta başlama eğilimi, multipl olma ihtimali ve rekürens riski yüksektir (26, 27).

Az bir kısımda aile öyküsünün bulunması ve yukarıda sayılan geniş bir liste oluşturan, bazı genetik geçişli hastalıkların risk faktörü olarak tanımlanmış olması nedeniyle spontan arteriyel diseksiyonlu hastalarda genetik faktörlerin etyolojideki olası rolüne dikkat çekilmiştir. Bununla birlikte bugüne kadar yapılan çalışmalarda spontan arter diseksiyonu için net olarak bir gen identifiye edilememiştir (25, 26). Günümüzde spontan arter diseksiyonu, intrinsik (genetik), vasküler ve çevresel risk faktörlerin bir araya gelerek oluşturduğu multifaktoriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (28, 29).

2.1.4. Patofizyoloji

Ekstrakraniyal vertebral ve karotis arterler, intrakraniyal segmentlere göre styloid çıkıntı ve servikal vertebra kemik yapıları arasında yaralanmaya çok daha yatkındırlar. Bu nedenle ekstrakraniyal vertebral ve karotis arter diseksiyonları, intrakraniyal segment diseksiyonlarına göre daha sık görülmektedir.

Ekstrakraniyal kısmın boyun hareketlerinden etkilenmesi ve intrakraniyal kısmın kemiklerle fiske olması bu durumu açıklamaktadır.

Karotis diseksiyonlarında diseksiyon en sık ICA orijininin ilk 2 cm'lik bölümünün üstünde görülür. Görüldüğü yer itibari ile aterosklerozdan ayırt edilir. Servikal bölgede karotid bifurkasyonu normal görünümde iken bifurkasyonun 2-3 cm yukarısında darlık görülmesi diseksiyonu düşündürür. Anterior sirkülasyonda intrakraniyal diseksiyonlar en sık supraklinoid ICA ve orta serebral arter (OSA) kökünde görülür (30).

Ekstrakraniyal vertebral arter diseksiyonu ise en sık C1-C2 düzeyindeki V3 segmentinde görülür (1, 18).

Servikal bölgeye yönelik bir travma sonrası veya daha sıklıkla görünürde belli bir neden olmaksızın spontan olarak, arter duvarının en iç kısmında bulunan tunika intima tabakasında gelişen bir yırtık sonrasında, media tabakasında bulunan vaza-vazorumların da yırtılması ile oluşan mural hematoma distale doğru ilerler (31). Media içerisindeki kan rekanalize olursa damarda çift lümen izlenimi oluşur (yalancı lümen) (32). Birincisi kan akımının sağlandığı gerçek lümen, ikincisi, mural hematoma oluştuğu, kan akımının olmadığı yalancı lümenidir. Oluşan mural hematoma subintimaldir, arteriyel stenoza veya oklüzyona neden olabilir.

İntimal flepte veya yalancı lümen içinde oluşabilecek trombus, buradan koparak gerçek lümen içerisinde ilerleyip serebral ve retinal embolik iskemik inmeye neden olabileceği gibi oluşan stenoz, hemodinamik yetmezliğe de neden olabilir. Damar duvarının adventisya tabakasına doğru ilerleyen bir diseksiyon ise nadiren semptomatik olabilen anevrizmal dilatasyona (pseudoanevrizma) sebep olabilir. Spontan arteriyel diseksiyonların patogenezinde damar duvarının stabilitesini azaltan jeneralize bir arteriopatinin rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (18). Ayrıca endotel hasarına yol açabilecek inflamatuvar mekanizmaların rolü olabileceğine dair görüşte bulunmaktadır (25).

2.1.5. Karotis arter diseksiyonlarında klinik bulgular

Karotis ve vertebral arter diseksiyonlarında klinik bulgular arter sulama alanına uyan iskemik inme, GİA veya lokal kompresyona bağlı olarak gelişir. Spontan ICA diseksiyonu, klinik olarak diseksiyon alanında lokal bulgular ya da arter sulama alanına ait iskemik semptomlarla ortaya çıkmaktadır. Servikal ICA diseksiyonuna bağlı lokal belirtiler kendine özgü özellikler taşırken arter sulama alanında meydana gelen iskemik belirtiler klinik açıdan diğer iskemik süreçlerden farklılık göstermez.

Karotis arter diseksiyonunun belirti ve bulguları :

- Lokal bulgular
 - Boyun, baş, yüz ya da göz ağrısı
 - Horner sendromu
 - Alt kraniyal sinir felçleri
 - Pulsatil tinnitus
- Karotis sulama alanına ait iskemi bulguları
 - Serebral infarktlar
 - Hemisferik GİA
 - Anterior/posterior optik nöropati, retinal infarktlar ya da amorozis fugaks

Karotis arter disseksiyonlarında hastaların % 86'sında iskemik inme ve GİA bulunmaktadır (27).

Hastaların sadece ağrı şikayeti ile başvurma oranı % 2.2-4.5'tir. Ağrı, hastaların %75' inde şiddetlidir ve bir süre sonra kaybolma özelliği taşımaktadır. Diseksiyonlu hastalarda baş ağrısının ısrarlı olması bir anevrizmadan şüphe edilmesini gerektirir. Ağrının sebebi olarak oluşmuş hematoma oluşturduğu distansiyon ile intramural ağrı reseptörlerinin uyarılması olduğu düşünülmektedir (33).

Baş ağrısı, genellikle frontotemporal bölgede lokalize olmakta bazen başın bir yarısını tutacak şekilde ya da oksipitoparietal lokalizasyonlarda da görülebilmektedir. Zonklayıcı olmayan gittikçe artan karakterdedir. Daha az sıklıkla zonklayıcı ya da gök gürültüsü baş ağrısı şeklinde de görülebilmektedir. Baş ağrısına aynı zamanda orbita, fasiyal ve boyun ağrısı da eşlik edebilir. Boyun ağrısı, genellikle ICA diseksiyonun olduğu taraftadır. Fakat bazen iki yanlı hisedilebilmektedir. Ağrı, diğer semptomların başlamasından 3-4 gün önce ortaya çıkabilmektedir (34). Baş ağrısı, 1 saat ile 1 ay arasında kaybolmaktadır. Hastaların %90'ında ortalama 1 haftanın sonunda geçmektedir (35, 36).

KAD sonrasında oluşan ağrı nadiren küme tipi baş ağrısını taklit edebilir. Küme tipi baş ağrısında pitozis, miyozis varlığı ama fasiyal ve supraorbital anhidrozisin görülmediği okülosempatik paralizi vardır. Bu durum karotis diseksiyonlarında görülen parsiyel horner sendromunun da aynı özellikleri taşıması nedeni ile küme tipi baş ağrısının ilk atağı mı yoksa bir diseksiyon mu ayrımını zorlaştırır (37).

Horner sendromu; miyozis, pitozis ve anhidrozis triadından oluşmaktadır. KAD'da damar etrafındaki sempatik liflerin zedelenmesi ile ipsilateral miyozis ve

pitozis görülür. Bu triaddaki anhidrozisin çoğunlukla görülmemesi nedeni ile parsiyel horner sendromu olarak isimlendirilir. Supraorbital anhidroz ICA etrafındaki sempatik liflerle ilgili olması nedeni ile supraorbital anhidroz görülebilirken fasiyal anhidroz a.karotis eksterna etrafındaki sempatik liflerden kaynaklandığı için fasiyal anhidroz görülmez. Parsiyel horner sendromunun tek bulgu olduğu KAD hastaların oranı % 10-16 dir (36). Parsiyel horner sendromu KAD'nın % 28- 50 sinde görüldüğü için ani başlangıçlı parsiyel horner sendromu görülmesi durumunda ICA diseksiyonu akla gelmelidir (36, 38).

Boyun ağrısı, hastaların % 9-26'sında görülür ve 15 gün sürebilir. Yüz ağrısı, % 34-53 hastada görülür ve 15 gün sürebilir. Orbita ağrısı da bu ağrılara benzer şekildedir. Bu ağrıların karakteristikleri baş ağrısına benzemekte ve baş ağrısıyla sıklıkla beraberlik göstermektedir (39). KAD hastaların yaklaşık olarak 1/3'ü hastalığın klasik triadı olan baş, yüz, boyun ağrısının eşlik ettiği parsiyel horner sendromu ve retinal, serebral iskemi bulguları ile başvurur (10).

Kraniyal sinir felçleri diseksiyonlu hastaların % 12 sinde görülür ve sıklıkla alt kraniyal sinirler etkilenir (40). En sık etkilenen kraniyal sinir nervus hipoglossustur. Klinik olarak dilde güçsüzlük görülür (41). Bu diseksiyon karotis arter kılıfının basısı ya da anevrizma oluşması ile sinirlerin gerilmesi ve kompresyonuna bağlı gelişmektedir. Bunun dışında 3, 5, 7 kraniyal sinirler iskemiye bağlı tek ya da multipl olarak etkilenebilmektedir.

Pulsatil tinnitus ICA diseksiyonlu hastaların 1/4 ünden azında görülür ve nadiren tek semptom olarak izlenebilir. Tinnitus, karotis arterdeki türbülans akımdan kaynaklanmaktadır (42). Tinnitusu olan hastalarda karotiste üfürüm de duyulabilir (11). Serebral ya da retinal iskemi ICA diseksiyonlu hastaların % 50-95 inde görülebilmektedir. Bu oran son yıllarda azalmaktadır. Bunun sebebi daha hafif semptomlu hastalarda tanının erken konmasından kaynaklanmaktadır (43, 44).

İskemi semptomları hastaların %80-84 ün de iskemik inme, %10-15 inde GİA, %3' ünde amorozis fugaks, %3'ünde iskemik optik nöropati, %1'inde retinal infarktlar şeklinde görülmektedir (27-27). Tromboembolizm iskemiye yol açan en önemli sebeptir (9-11).

ICA diseksiyonundan günler veya haftalar sonra hastaların % 50-95'inde iskemik inmeye ait bulgular ortaya çıkabilmektedir (45). Ayrıca karotis diseksiyonlu hastaların % 5 i asemptomatik seyretmektedir (46).

2.1.6. Vertebral arter diseksiyonlarında klinik bulgular

Vakaların % 60'ında vertebrobaziller sistem iskemisine ait semptomlar saptanır. Arka sistem diseksiyonlarda vertigo, ataksi, nistagmus, disfaji, tinnitus, kusma, bulantı, görme problemleri (bulanık görme, hemianopsi, diplopi, skew deviasyon, okulomotor sinir paralizileri, ossilopsi, lateral bakış paralizisi, internükleer oftalmopleji) görülür (47, 48). Tetikleyici faktörler hemen hemen KAD ile aynıdır. VAD'nın ICA diseksiyonlarından temel farkı intrakraniyal uzanımın daha sık olmasıdır (26).

Vertebral arter diseksiyonu belirti ve buguları

• Lokal belirtiler

- Baş, kulak, mastoid, boyun ağrısı
- Pulsatil tinnitus, üfürüm
- Servikal kök lezyonu

İntrakraniyal uzanım sonrasında ortaya çıkan bulgular

- Posterior fossa kitle etkisi
- Beyin sapı basısı
- Kraniyal sinir kompresyonu
- Subarakanoid kanama (SAK) (lokal ya da genel SAK semptomları izlenebilir)

• Posterior sistem iskemisine bağlı beyin sapı, spinal semptomlar

- İnme
- GİA

Ekstrakraniyal vertebral arter diseksiyonlarında baş ve boyun ağrısı ilk şikayettir. Baş ağrısı hastaların %58'inde görülür ve sıklıkla oksipital bölgede lokalizedir. İskemik belirtiler arasında en sık lateral bulber ve serebellar enfarkt görülür.

Ağrı en önde gelen semptomdur ve diğer semptomlar açığa çıkmadan önce ortaya çıkabilir. Ağrı sıklıkla ani başlangıçlı ve şiddetlidir. Nadiren pulsatil veya sabit özellikte olabilir. Sıklıkla oksipital bölgededir, bazen boyun arkasında da ağrı görülebilir. Ağrının oksipitalde olmasının nedeni, bu bölgenin üst servikal sinirler tarafından innerve edilmesidir. Ağrı sıklıkla diseksiyon tarafında olmasına rağmen daha nadir olarak frontalde veya başın geneline yayılmış olabilir (27). ICA diseksiyonları gibi ağrıdan 3-4 gün sonra diğer semptomlar ortaya çıkar ve ağrı 30 gün devam edebilir. VAD ağrısı sıklıkla kas iskelet sistemi ağrıları ile karıştırılır. Bu ikisi arasındaki ayrım kas iskelet orjinli ağrıların gerilmeye hassas ve eklem kısıtlılığının olması ile yapılır.

Eğer VAD travmatik ise ayırım güçleşir. Ayrıca muayene sırasında yapılacak manipulasyonlar diseksiyonu artırabilir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır (27).

Servikal kök hasarı ekstrakraniyal VA diseksiyonlarında görülen nadir bir lokal bulgudur. Sıklıkla C5-C6 kökü etkilenmesine bağlı bası (diseke arter, mural trombüs ya da gelişen anevrizmanın yarattığı kök basısı) tarafındaki üst eskremitenin proksimalinde kuvvetsizlik saptanır. Kuvvet kaybına ağrı eşlik eder fakat duyu kaybı nadirdir. Bu kök hasarının sebebi net olmayıp bası ya da radiksleri besleyen arterlerin tutulumuna bağlı olduğu düşünülmektedir (27).

İntrakraniyal diseksiyonlarda serebral iskeminin yanısıra subaraknoid kanama (SAK) da görülür. Özellikle vertebrobaziller sistemdeki intrakraniyal diseksiyon olgularında SAK siktir (1). SAK her 10 intrakraniyal VAD'dan birinde görülebilmektedir. VAD'larında baş ağrısı hipertansiyon hikayesi olanlarda daha siktir (49). VAD intrakraniyal uzanım bulguları lokal ya da genel bulgulardan oluşur. VA diseksiyonları intrakraniyal uzanım gösterdiğinde lokal olarak posterior fossa kitle etkisi, beyinsapı, alt kraniyal sinirlere bası ve SAK gelişebilir. Kitle etkisi ve bası bulguları diseke olan kısmın ekspansiyonu ya da psödoanevrizma gelişmesi ile oluşan hacim artışı ile gelişir. Basının olduğu kraniyal sinir ve beyin sapı bölümüne uygun klinik bulgular açığa çıkar. İntrakraniyal arter damar duvarları ekstrakraniyal arter damar duvarına oranla daha incedir. Bu nedenle ince olan adventisya yırtılır ve SAK gelişir.

Posterior sirkülasyon iskemisi VAD olan hastaların % 80'den fazlasında gelişmektedir. İskemik inme emboli ya da diseksiyonun oluşturduğu hipoperfüzyona bağlı gelişebilir. En sık görülen tablo Wallenberg sendromudur (lateral meduller infarkt). Wallenber sendromundan daha az sıklıkta serebeller, talamik, pontin, posterior serebeller arter infarktları izlenir. Daha nadiren anterior spinal arterin oklüzyonu ile servikal kordun santral yerleşimli infarktı oluşabilir (49).

Posterior sirkülasyonda VAD en sık V4 segmentinde ve PICA'da görülür. VA'in intrakraniyal diseksiyonu en sık intrakraniyal segmentin durayı deldiği yer ve baziller arterin orta kısımda görülür (27) Anevrizma ve SAK intrakranial internal karotid arter diseksiyonlarının yaklaşık % 20'sinde görülürken, intrakranial vertebral arter diseksiyonlarının %50'sinden fazlasında görülmektedir (44). İntrakraniyal diseksiyonlarda baş ağrısı, boyun ağrısı, oksipital ağrı ve diseke damarın sulama alanına ait iskemik belirtiler ortaya çıkar. Ekstrakraniyal diseksiyonlarda farklı olarak

intrakraniyal diseksiyonlarda ağrı ile iskemik semptomların arasında geçen süre daha kısadır (27).

2.1.7. Tanı

KSAD tanısı tipik klinik özelliklere ve nörogörüntüleme yöntemlerindeki bulgulara dayanmaktadır. Bu amaç için kullanılabilen modaliteler; sonografik incelemeler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG/MRA), bilgisayarlı tomografi (BT/BTA), dijital substraksion anjiyografi (DSA) incelemeleridir (50).

2.1.7.a. Boyun Doppler ultrasonografi

Doppler ultrasonografi (DUSG), minimal invaziv bir yöntem olması, intravenöz kontrast madde kullanımına gerek olmaması, hastanın radyasyon etkisinde kalmaması ve gerektiğinde hastanın yatağı başında yapılabilmesi diğer yöntemlere üstün özellikleridir. Fakat DUSG kullanıcıya bağımlı olduğundan, kullanıcının tecrübesi sonucu etkileyebilmektedir.

KAD'da DUSG'nin spesifitesi % 94, sensitivitesi % 96'dır (51). Hasta klinik olarak asemptomatik veya mural hematoma çok küçükse DUSG'nin sensitivitesi %71 gibi düşük bir orana ulaşmaktadır (52, 53).

VAD'da, güvenilirlik karotis sisteme göre daha azdır. Bunun nedeni vertebral arter damar çapının daha küçük, damar seyrinin daha tortüöz olması, derin yerleşim ve eşlik eden hipoplazi ile ilişkili olabilir. VAD'da USG'nin sensitivitesi yaklaşık % 80'dir ancak bu da diseksiyonun yerleşim yerine göre değişebilir. Vertebral arterin, V1-V2 segmentlerinde tanı daha kolay iken, V3-V4 segmentlerinde tanı daha zor olabilir (50, 53).

Bu tetkik standart bulguları olan bir yöntem değildir ve tanı hakkında giderek artan stenoz ya da distal oklüzyona bağlı hemodinamik değişiklikleri yani diseksiyonun indirek bulgularını değerlendirerek bilgi verir. İntimal flep, intramural hematoma, yalancı lümen ve psödoanevrizma DUSG'de diseksiyonu düşündürdüren direk ama nadiren görülen bulgulardır (50).

DUSG, damar oklüzyonunun az olduğu, mural hematoma küçük ve subadventisyal diseksiyonlarda normal saptanabilir. Ayrıca deneyim gerektirmesi, aterosklerotik hastalığı ve tromboze plak formasyonunu ayırmadaki güçlük nedeni ile KSAD tanısı için DUSG'ye ek olarak BT, MRG gibi noninvaziv veya DSA gibi invaziv

incelemelerinden bir tanesinin de diseksiyon tanısının doğrulanması için kullanılması önerilmektedir (54).

Bu kısıtlıklarına rağmen DUSG, KSAD tanısı kesin olan hastaların klinik izlem ve rekanalizasyonun takibinde en iyi yöntemdir. KSAD saptanan hastalar düzenli olarak DUSG ile izlenmelidir (27, 55).

Transkraniyal doppler, KSAD tanısı için gerekli değildir. Fakat inme için gösterge sayılabilecek kan akım hızındaki değişiklik ve mikroembolik sinyalleri göstermek amacıyla kullanılabilir. İnme veya GİA ile prezente olan KAD'da mikroembolik sinyaller %50 oranında görülebilmektedir (25).

2.1.7.b. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), çok sekanslı, bu sekanslar yardımıyla diseksiyonlarla ilgili direkt ve indirekt bir çok bilgiye ulaşma imkanını sunan üstelik bu bilgilerin ağrısız, noninvaziv bir şekilde kontrast madde kullanılmadan ve iyonize radyasyon gerektirmeden elde edilmesini sağlayan bir inceleme yöntemidir.

Kraniyal MRG'deki başlıca avantajlar, diffüzyon incelemede iskemik bölgenin görülmesi ve damar alanının belirlenmesidir. Ayrıca intramural hematomlar ve diseksiyon olan arterde yalancı lümen gösterilebilir. MRG'de T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerden yararlanarak hiperintens hilal (crescent) şekilli intramural hematom ve açık kalan lümende akım izlenmesi ile diseksiyon tanısı netleştirilir. İntramural hematomun MRG izlenimi tıpkı parankimal hematom gibidir. İlk 3 gün T1 ağırlıklı sekansda izointens, T2 ağırlıklı sekansda hiperintens görünümündedir. Erken evre intramural hematomda methemoglobin oluşmadığı için T1 ağırlıklı sekansda hipertens görünüm beklenmez. 3 günden sonra yaklaşık 2 ay süre T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görünüm devam eder. T1 ağırlıklı sekansda bu hiperintens görünüm 6 ay içinde izointens olur ya da kaybolur (25, 56).

MRG incelemesinin yağ baskılamalı, T1 ağırlıklı aksiyal kesiti içerecek şekilde yapılması, küçük intramural hematomları etrafındaki yumuşak dokudan ayırt etmek ve diseksiyona ait çift lümeni göstermek açısından önemlidir (18, 57, 58).

Manyetik rezonans anjiyografinin (MRA) kontrastsız TOF (time of flight) sekansları ile indirekt bulgu olarak arter lümenindeki akım azlığı veya oklüzyon saptanabilmektedir (50, 59, 60). Kontrastlı servikal MRA'da ek olarak damar duvarındaki düzensizliği, giderek artan stenoz/oklüzyon, damar çapındaki genişleme

ayrıca varsa da yalancı anevrizma oluşmu hakkında daha iyi bilgi verebilmektedir (50, 60).

MRG, VAD tanısında KAD göre daha az sensitif ve spesifiktir. Çünkü VA, ICA'ya göre hipoplazi, displazi gibi varyasyonlarla birliktelik göstermekte ayrıca arter çapı daha küçük, etrafında yaygın venöz pleksus yapılar bulunmakta ve boyun bölgesindeki yüksek yağ oranı nedeni ile tanıda zorluk yaratmaktadır (18, 61).

Prospektif bir çalışmada MRG ve MRA kullanılarak ICA diseksiyonu tanısında sensitivite % 95, spesifite % 99 bulunmuştur. Aynı çalışmada VAD'da MRG'nin sensitivitesi % 20, spesifitesi % 100, MRA'nin sensitivitesi % 60, spesifitesi % 98 bulunmuştur (61). MRA ekstrakraniyal ICA diseksiyonlarını izlemek için daha uygun bir yöntemdir (61). İntrakraniyal arterler çapları gittikçe küçüldüğü için VA diseksiyonundaki zorluklar burada da meydana gelebilir (61).

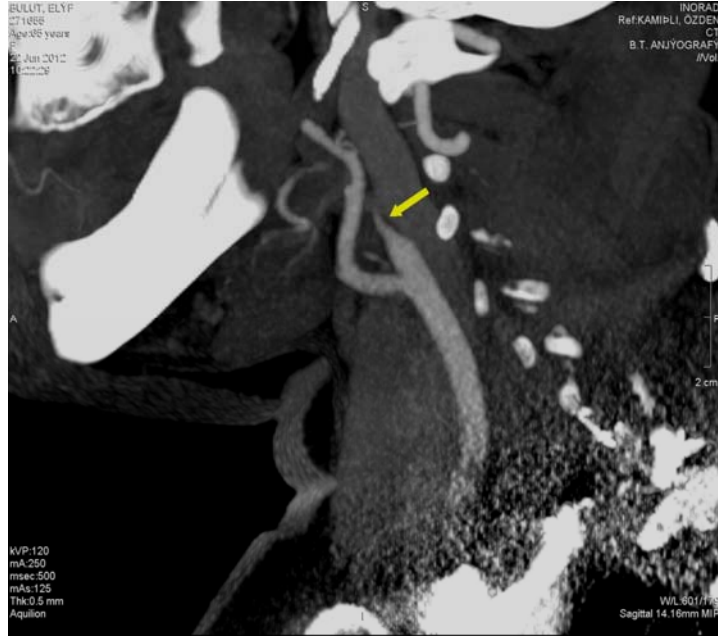
2.1.7.c. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), kontrast madde kullanılarak yapılan bir tetkiktir. KSAD'nın tanısında değerli bir yöntemdir (62). BTA, arter lümeni ve damar duvarı hakkında iyi bilgi sağlar (şekil 3)(27).

BTA'nın en önemli avantajı MRG'de mural hematoma hipointens görüldüğü özellikle akut dönemde, damar çapındaki genişleme ve yarım ay formasyonundaki mural kalınlaşma veya belirginleşme gibi diseksiyonda en güvenilir bulguları göstermesidir. Ayrıca intimal flep ve psödoanevrizmayı görüntülemeye MRA'dan üstündür (63). Tetkik için hastanın minimal kooperasyonun yeterli olması da diğer bir avantajıdır (25, 50).

BTA'nın ICA diseksiyonlarının tanısında spesifitesi ve sensitivitesi % 100'dür (64).

BTA'nın dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) ile kıyaslandığı bir çalışmada VAD tanısında spesifitesi % 98 sensitivitesi % 100 bulunmuştur (65).



Şekil 3. Karotis diseksiyonunda BTA görüntülemesi.

Karotis BTA'da (lateral görünüm) sağ ICA'nın incelerek tıkanıdığı görülüyor (ok başı)

2.1.7.d. Dijital Subtraksiyon Anjiyografi

DSA, günümüzde damar görüntülemesi amacı ile kullanılan yöntemler arasında altın standart olarak kabul edilmektedir (66). İnvaziv bir işlem olması ve her zaman ulaşılabilir olmaması dezavantajlarıdır.

DSA'da en sık arter duvarının düzensiz stenoz ve oklüzyon bulguları görülür. DSA'da düzgün ya da hafif irregüler gittikçe incelen arter daralması ip belirtisi (string sign) olarak adlandırılmaktadır.

DSA'da spesifik radyolojik bulgular olarak bilinen yalancı lümen-çift lümen ve flap görünümü diagnostiktir fakat hem ICA diseksiyonlarında hem VAD'da olgularının %10'unda görülebilmektedir (27, 50, 67).



Şekil 4. Karotis diseksiyonunda DSA görüntülemesi.

Karotis DSA’da (lateral görünüm) sağ ICA’nın incelerek tıklandığı görülüyor.

2.1.8. Tedavi yaklaşımları

KSAD’nın tedavisini medikal, endovasküler girişim ve cerrahi tedavi olarak 3 başlıkta incelemek mümkündür.

Semptomatik diseksiyonlarda tedavi, trombus veya emboli oluşumunu önlemek amacıyla başlangıçta temel olarak medikal tedavi yönünde olmalıdır. Hastalarda optimal antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan multipl iskemik olayların varlığında, antikoagülan tedaviye kontrendike durumların bulunması, ileri derecede stenozun gelişmesi veya semptomatik anevrizma oluşan bireylerde stent, anjioplasti veya cerrahi girişimin yararlı olabileceği bildirilmektedir (27).

2.1.8.a. Medikal Tedavi

KSAD tedavisinde antikoagülan veya antiagregan ilaçların kullanımını karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma olmadığı için tedavi tarzı hala tartışmalıdır.

Günümüzde KSAD’ında yaygın olarak kabul gören tedavi, intimal yırtığa bağlı gelişebilen trombozdan kaynaklanabilecek distal embolileri önlemek amacıyla hızla heparin ile antikoagülasyonu takiben, 3–6 ay süre ile INR değeri 2–3 arasında olacak şekilde varfarin tedavisinin devamı şeklindedir (6, 8, 27, 50, 67, 68). İskemik

semptomların görülmediği olgularda tedavide tek başına antiagregan tedavinin kullanılması önerilmektedir (23). Vertebrobaziller sistemdeki intrakraniyal diseksiyon olgularında subraknoid kanama sık görüldüğünden antikoagülan tedavi uygulanmamalıdır (11, 28, 30). Fakat anevrizmanın eşlik etmediği intrakraniyal diseksiyonlarda da antikoagülan tedavinin güvenle kullanılabilceği bildirilmektedir (69).

Literatürde antikoagülan veya antiagregan ilaçların tedavideki etkinlikleri veya birbirine üstünlükleriyle ilgili farklı veriler bulunmaktadır.

Beletsky ve arkadaşları, 105 servikal arter diseksiyonlu hastayı içeren çalışmada, antikoagülan kullanılan hastalarda yıllık iskemik inme ve GİA rekürrensi ile ölüm % 8.3 oranında bulunmuş. Buna karşılık antiagregan kullanılan hastalarda bu oran % 12.4 saptanmıştır (70).

Dziewas ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada antikoagülasyon tedavi alan 113 hastanın 1'inde tekrarlayan inme görülmesine karşın antiagregan tedavi alan 9 hastanın 6'sında tekrarlayan inme saptanmıştır (24).

Lyrer ve arkadaşlarının meta-analizine ("Cochrane Collaboration") göre antikoagülasyon kullanımı antiagregan tedavinin yerini almıştır. Lyrer ve ark, 1285 hastanın dahil edildiği 36 çalışma üzerinde yaptıkları meta analizde, ölüm ve iskemik inme açısından her iki tedavi arasında bir fark olmadığı, antikoagülan alan grupta % 0.8 oranında semptomatik intrakraniyal kanama, % 1.6 oranında da ekstrakraniyal kanama görülmesine karşın, antiagregan kullanan grupta kanamaya rastlanmadığını bildirmişlerdir (71).

Engelter ve arkadaşları, CADISP çalışmasına göre büyük arter tıkanmasına bağlı büyük enfekt, diseksiyonun intrakraniyal alana uzanması, izole lokal bulgular olması, intrakraniyal anevrizma varlığı, "watershed" enfaktlar ve kanama riski olan hastalarda antikoagülan tedaviden kaçınılması gerektiğini bildirmişlerdir (72).

KSAD'da antikoagülan ya da antiagregan tedaviye ne kadar süreyle devam edilmesi gerektiği konusunda netlik kazanmamıştır. Diseke arterin rekanalize olma süresi ve rekürrens en sık ortaya çıktığı dönem göz önüne alındığında medikal tedavinin minimum 3-6 ay süreyle devamı, diseksiyondan sonraki 6. ayda diseke arter tam olarak normale döndüyse medikal tedavinin kesilebileceği, rezidüel stenoz veya oklüzyon devam ediyorsa antikoagülan tedavinin antiagregan tedavi ile değiştirilerek de devam edilmesi önerilmektedir (27, 50, 73).

Servikal arter diseksiyonu olan hastalarda akut dönemde intravenöz trombolik tedavinin etkinliğini net olarak değerlendiren randomize çalışmalar bulunmamakla birlikte protokole uygun hastalarda tedavinin güvenle uygulanabileceğini ve yararlı olabileceğini bildiren az sayıda olguyu içeren çalışmalar bulunmaktadır (9, 74, 75, 76, 77). Servikal arter diseksiyonlarında, trombolitik tedaviye bağlı komplikasyonlar iskemik inmenin diğer alt tipleri için yapılan trombolitik tedavide görülen komplikasyonlardan fazla değildir (78). Fakat iskemik inmenin diğer alt tipleri olan tromboliz hastalarıyla kıyaslandığında diseksiyonlu hastaların trombolitik tedaviden daha az yarar gördükleri ileri sürülmektedir (75, 77).

2.1.8.b. Girişimsel tedavi

Alternatif tedavi seçeneği olan endovasküler tedavilerdeki gelişmelerle cerrahi tedavi ihtiyacı azaltmıştır. Endovasküler tedavi (balon anjioplasti veya stent uygulaması) uygulaması KSAD hastalarda güvenle uygulanabilir olsa da, bu tedavi seçeneğinin antikoagulan tedavinin kontrendike olması, uygun antikoagulan tedavi altında tekrarlayan iskemik inme olması, aynı lokalizasyonda medikal tedaviye dirençli ve reküren diseksiyonu olanlar, büyüyen ve semptomatik psödoanevrizması olan olgularda güvenle uygulanabileceği vurgulanmaktadır (27, 79).

Bu tedavi yöntemi ile yalancı lümen oblitere edilerek gerçek lümen alanında genişleme sağlanır. Bu sayede arterden arter emboli riski azalmakla beraber gerçek lümende hemodinami de sağlar. Bu tedavinin komplikasyonları olarak restenoz, embolizm, büyük trombus parçası embolizasyonu görülebilir (9). Diseksiyonlarda re-embolizasyon riski düşüktür (11). Ayrıca arteriyal diseksiyon sonrasında izlenen psödoanevrizmaların sıklıkla iyi seyirli ve rüptür riskinin düşük olduğu kabul edilmektedir. Bu tip anevrizmalar için özel bir tedavi uygulanmaksızın medikal tedavisi sonrası olguların yaklaşık % 70 inde anevrizma çapında küçülme ve gerileme olduğu izlenmiştir. Anevrizma için ek bir müdahaleye veya tedaviye genellikle ihtiyaç duyulmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (11, 80, 81). Bu nedenlerle endovasküler tedavi sadece medikal tedavinin başarısız olduğu vakalarda kullanılmalıdır (25).

2.1.8.c. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi karotis ligasyonu, psödoanevrizmanın eksizyonu, ICA'nın primer rekonstrüksiyonu, karotis arterin servikal ve intrakraniyal bölümleri arasında bypass cerrahisi gibi yöntemleri içermektedir. Fakat cerrahi geçiren olgularda postoperatif

dönemde inme geçirme veya ölüm oranı % 12 ayrıca genellikle geçici olan kraniyal sinir felçleri % 55 olarak bildirilmiştir. Bu yüksek komplikasyon oranları nedeniyle, KSAD'lu hastalarda cerrahi tedavinin sadece uygun medikal tedaviye rağmen nörolojik semptomların ısrarla tekrarladığı ve endovasküler tedavilerin uygulanamadığı hastalarda seçenek olarak düşünülmesi gerekmektedir (27, 82, 83).

2.1.9. Prognoz

Diseksiyonlarda prognoz, diseksiyonun lokalizasyonuna, damarsal ve nörolojik hasarın ciddiyetine bağlıdır (84). Dolayısıyla KSAD'lu hastalarda prognoz, asemptomatik olmak ile ağır nörolojik defisit ve ölümlle sonlanan geniş bir yelpaze içinde yer almaktadır.

Arteriyel diseksiyonlar, genellikle 3 ila 6 aylık süre içinde % 90 oranında stenozun rezolüsyonu ve bunların yaklaşık % 50 kadarında oklüzyonun rekanalizasyonu ile iyileşirler (85).

KAD'da serebral iskeminin başlangıçta geniş olması, inmenin ağır oluşu ve arteriyel oklüzyon kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

KAD'da mortalite oranının % 5'ten daha düşük olduğu bildirilmektedir (86, 87, 88, 89, 90).

VAD'da inmenin başlangıçta ağır oluşu, iki yanlı diseksiyonlar, intrakraniyal lokalizasyondaki diseksiyonlar, diseksiyonun SAK ile prezente olması ve tekrarlayan kanmaların varlığı kötü prognozla ayrıca diseksiyonun SAK ile prezente olması, intrakraniyal diseksiyonun rüptürü ve tekrarlayan kanamaların varlığı ölümlle de ilişkili parametreler olduğu saptanmıştır. VAD'da mortalite oranı % 2-46 arasında değişmektedir (91, 92, 93).

Yaygın olan görüş diseksiyonların uzun dönemde prognozlarının genelde iyi ve tekrarlama oranlarının düşük olduğu yönündedir (27, 24, 44). Diseksiyonların tekrarlama oranı ilk ayda % 2 iken daha geç dönemlerde yılda % 1 oranındadır (27). Bununla birlikte farklı çalışmaların sonuçları tekrarlama oranını % 1-15 arasında değişen geniş bir aralıkta olabileceğini bildirmektedir (44, 50, 70). Aile öyküsü varsa tekrarlama oranı 6 kat artmaktadır (2, 21, 94).

2.2. ANJİOTENSİN CONVERTİNG ENZİMİ

2.2.1. Temel genetik tanımlamalar

İnsanda genetik bilgi, hücre çekirdeği içinde dağılık halde bulunan DNA (deoksiribonukleik asit) iplikçığı üzerinde yer alır. Fonksiyonel bir ürün kodlayan (RNA, protein) DNA birimine *gen* denir. Gen, en küçük kalıtsal birimi ifade eder ve DNA üzerinde belli karakterlerin kodlanmasından sorumlu bölgedir.

Genom, canlıdaki genlerin toplamına verilen isimdir.

Hücre çekirdeğinin içinde bulunan, hücre bölünmesi esnasında belirli şekillere dönüşerek kendi kopyasını yapabilen genlerin organizasyonu sağlayan ipliksi yapılar **kromozom** olarak adlandırılır. Sağlıklı her insanın hücre çekirdeğinde normalde 23 çift olarak düzenlenmiş 46 kromozom bulunmaktadır. Bu kromozomlardan ilk 22 çifti otozomal kromozomlar olarak adlandırılırken diğer iki kromozom (X ve Y kromozomu) cinsiyet kromozomu (gonozomal kromozomlar) olarak adlandırılmaktadır.

Canlılarda farklı özellikte ve sayıda kromozom vardır ve bu kromozomlar sayesinde genler yeni nesillere aktarılır. Kromozomlar boyutları, boyanma paternleri ve karakteristik özellikleri ile birbirinden ayrılırlar (95).

Genomik yapıda (DNA, RNA) meydana gelen değişikliklere **mutasyon** denilmektedir. Bir canlının anne ve babasından miras aldığı DNA ya bağlı karakterlere **kalıtım**, kuşaktan kuşağa iletilen bu aktarımın ve bunun gen düzeyinde ifadesi sonucunda oluşan kalıplara da **kalıtım kalıpları** adı verilir.

Bir canlının genetik ve çevresel etkenlerin yarattığı göz rengi, saç rengi, boyu gibi dış görünüşündeki özellikleri o canlının **fenotipi**, ona aktarılmış olan tüm genetik materyal da o canlının **genotipidir**.

İnsan vücudunda özellikleri belirleyen kromozom üzerindeki genler biri anneden, biri babadan gelen iki kopya halinde bulunur ki; bunlardan her birine **allel** denir.

Genetik çalışmalarda elde edilmesi ve çalışılması kolay olduğu için kan kullanılmaktadır. Kanda bulunan, çekirdek taşıyan, kromozomu ve DNA'sı olan tek hücre lökositler olduğu için gen analizlerinde materyal olarak kan kullanılmaktadır.

2.2.2. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS), kan basıncının düzenlenmesi, su ve elektrolit dengesi ve bunları ilgilendiren doku ve organ sistemleri kontrol eden temel sistemdir.

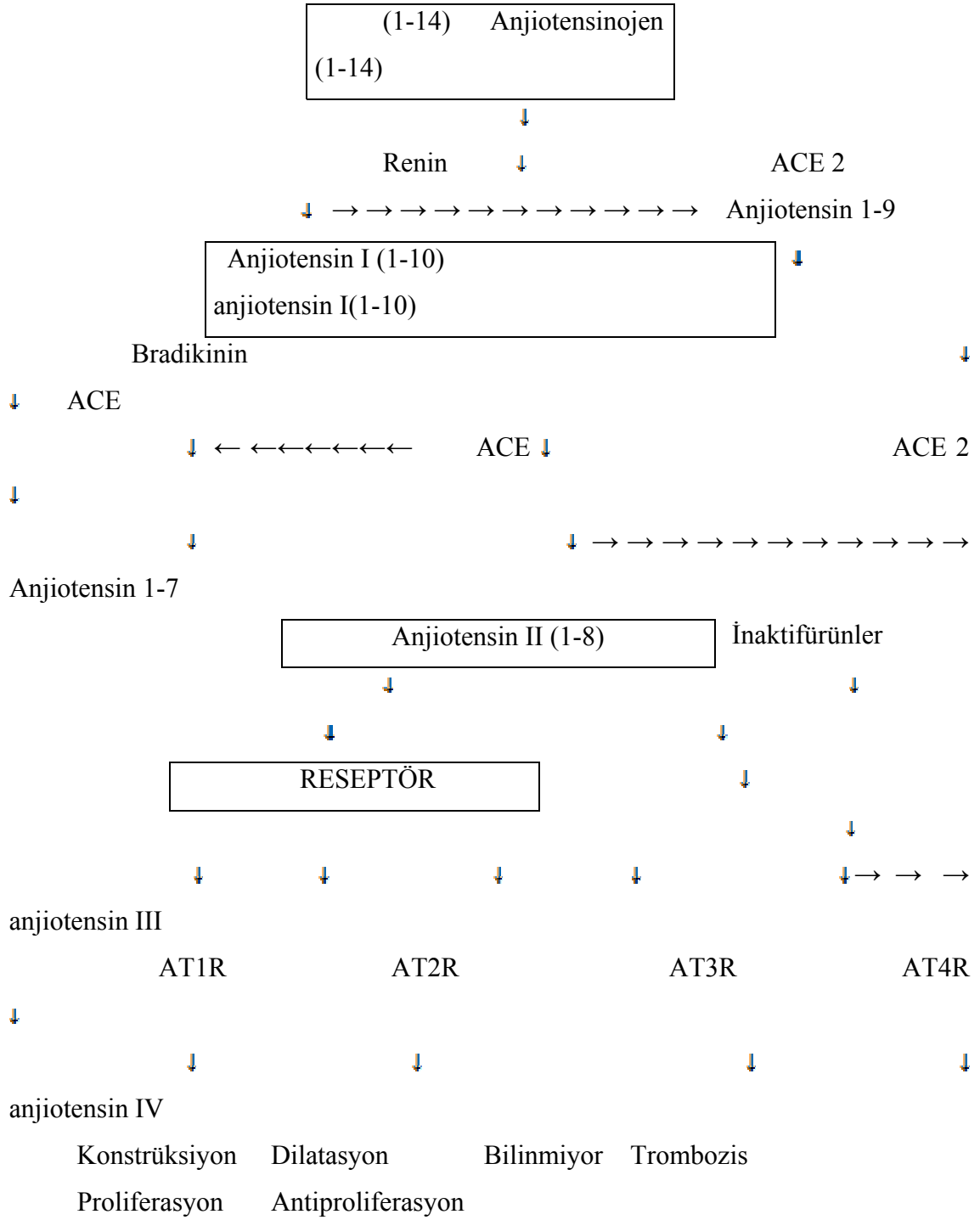
Bu sistem içinde; büyük bir globüler protein olan *anjiotensinojen*, anjiotensinojen ile reaksiyona girerek anjiotensinojen 1'i (A-I) oluşturan *renin*, A-I'i anjiotensinojen 2'ye (A-II) çeviren bir dipeptidil karboksipeptidaz olan *anjiotensin converting enzim* (ACE), A-II ve A-II'nin hücresel etkilerini sağlayan *anjiotensin reseptörleri* yer almaktadır.

Fizyolojik döngü

Böbrekten salgılanan renin, karaciğerden salgılanan anjiotensinojeni A-I'e çevirir. ACE, kan damar endoteline yerleşmiş bir membran proteini olup başta akciğer olmak üzere birçok dokuda bulunan bir enzimdir. ACE, renin anjiotensin sisteminde A-I'i A-II'ye çevirir (şekil 5). ACE aynı zamanda kininaz II olarak adlandırılır ve vazodilatasyon yapan bradikinini yıkar (96).

Bu enzimatik döngüde en önemli ürün olan A-II, arterioller üzerinde direkt etkisi olan güçlü bir vazokonstriktör olması yanında direkt olarak renin salınımını inhibe ederek aldosteron salınımını artırır. Bunun dışında prolaktin ve adrenokortikotropik hormon salgılanmasında ve glikojenolizin başlaması gibi çeşitli pek çok olayda rol oynamaktadır. A-II etkilerini hücre membranındaki iki ayrı tip reseptör üzerinden gerçekleştirmektedir (97).

Temel olarak böbrekte bulunan bu sistemin kan hacmi, kan basıncı ve glomerül kapillerleri içindeki basıncın sonuç olarak glomerül filtrasyon hızının düzenlenmesi yönünde çalışan bir sistemdir. Sistemik RAAS'ine ek olarak kan damarları, kalp, böbrek, beyin, pankreas, uterus ve plasentada lokal olarak anjiotensin peptidlerin oluşabildiği doku veya lokal RAAS olarak adlandırılan bir sistemin olduğuna dair kanıtlar vardır (98).



Şekil 5. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi ve son metabolitleri

2.2.3. Polimorfizmin tanımı

Bir hastalığın oluşumunda ve tedavi amaçlı uygulanan ilaca verilen yanıtta çevre, yaş, beslenme, yaşam biçimi gibi faktörlere ek olarak, kişinin genetik yapı değişikliklerinin rolü de çok önemlidir. Bu nedenle toplumların genom yapısındaki varyasyonların, kişisel gen mutasyonları ve polimorfizmlerinin çalışılması hastalık oluşum riskinin, ilaç toksisitesi ve etkinliğinin belirlenmesinde yararlı olmaktadır.

Doğada aynı türde organizmalar genellikle bazı görünüşleri ile farklıdır. İnsan genom dizilim çalışmaları her insan genomunda DNA'nın % 99,9 benzerlik gösterdiğini kanıtlamıştır. Geriye kalan % 0,1'lik fark, bireysel genotip ve fenotipik değişikliklerin sorumlusudur. Bu farklılıkların genetik olarak belirlenmesinde polimorfizm kullanılmaktadır (98).

İki ya da daha fazla farklı fenotipin aynı tür popülasyonda görülmesi **polimorfizm** olarak adlandırılmaktadır.

Genetik polimorfizm, aynı zaman diliminde bir popülasyonda farklı allelere bağlı olarak ortaya çıkan, genetik olarak belirlenmiş iki yada fazla alternatif fenotipin görülmesidir. Bir gen lokusundaki allel frekansı en az % 1 ise ve bu alleli taşıyan heterozigotların frekansı %2 'den büyükse bu gen lokusuna polimorfik denebilir (98).

Polimorfizmlerin DNA replikasyonu sırasında oluşan hatalar sonucu meydana geldikleri düşünülür. Bazı gen polimorfizmleri (alleller) bir hastalık riskini arttırırken bazıları azaltabilmekte (koruyucu allel), bazı polimorfik alleller ise yalnızca çevresel bir faktörün etkisi altındayken riski etkileyebilmektedir. Ayrıca polimorfizmler gen tayini ve gen haritalanması, bir hastalığın risk profilinin belirlenmesi, bireylerin ilaca duyarlılığı ve ilaç yan etkileri araştırılmasında da kullanılmaktadır.

Polimorfizmler genel olarak 3 grupta incelenir:

- 1) Tek nükleotid polimorfizmleri
- 2) Mikrosatellit tekrarı
- 3) İnsersiyon ve delesyon polimorfizmleri

Polimorfizmler bir ya da daha çok bazın diziye katılması (insersiyon), baz eksilmesi (delesyon) veya bir bazın başka bir baz ile yer değiştirmesi (substitüsyon) gibi farklı birçok yolla oluşabilmektedir (99).

Herhangi tek nükleotid değişimlerini (varyasyonları, polimorfizmleri) içeren genler, toplumda % 1'den daha fazla sıklıkta bulunan allel genler olarak tanımlanır (97-100). İnsan genom dizilim çalışmaları her insan genomunda DNA'nın % 99,9 benzerlik gösterdiğini kanıtlamıştır (101). Bir genin ifade edilme düzeyi, hem genin

kontrol bölgesindeki DNA diziliminin hem de bu bölgeye bağlanan düzenleyici transkripsiyon faktörlerinin farklılığından dolayı kişiden kişiye göre değişebilir. Genetik hastalıklar, DNA'daki bir değişiklik sonucu genin, mRNA ya da protein ürününün niteliğinin ya da niceliğinin (bazen her ikisinin) değişmesi sonucu oluşan hastalıklardır (102). İnsan genom projesi çalışmalarıyla tüm genomdaki genlerin ve nükleotid dizilerinin belirlenmesinden sonra, genlerin ifade edilme düzeyleri ve ifade edilen gen ürünlerinin yapı ve işlevindeki farklılıklarını polimorfizm ile belirleme çalışmaları hız kazanmıştır (99).

2.2.4. ACE gen polimorfizmi

2.2.4.a. Anjiotensin Converting Enzimi

ACE, başlıca damar endotel hücreleri tarafından üretilen ve hücre membranına yerleşmiş çinko metallopeptidaz yapısında bir enzimdir. Renin-anjiotensin ve kallikrein-kinin sistemlerinin anahtar enzimidir. ACE, renin anjiotensin sisteminde A-I'ı hidroliz ederek güçlü bir vazokonstriktör olan A-II'nin oluşumunda görev alır. Kallikrein-kinin sisteminde ise güçlü bir vazodilatatör olan bradikininin katabolizmasında rol oynar. Bradikinin, damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu inhibe eder ve vazodilatatör etkili nitrik oksit, prostasiklin gibi maddelerin endotelden salınımını inhibe eder.

ACE, vazodilatatör bradikinin inaktivasyonundaki bu primer rolü nedeniyle kan basıncı ve elektrolit dengesinin sağlanması, sonuç olarak kardiyovasküler sistem ve kan basıncının düzenlenmesinde oldukça önemli bir enzimdir. Tüm memeli dokularının endotel hücreleri luminal yüzeylerinde ACE eksprese eder ve çözümlü formda salgırlar. ACE, damar duvarlarının dışında akciğer, beyin mikrovasküler ve kapiler hücreleri, koroid pleksus, barsak, böbrek tübül hücrelerinde bolca bulunmaktadır. ACE, sağlıklı bireylerde sabit düzeydedir. Bununla birlikte düzey bakımından kişiler arasında geniş farklılıklar göstermektedir (103).

2.2.4.b. ACE gen polimorfizmleri

İnsanda RAAS genlerinden biri olan ACE geni, 17. kromozom uzun kolunun 23 bölgesinde (17q23) lokalize olmuştur. Bu gen 21 kilobaz ağırlığında olup 26 ekzon ve 25 introndan oluşur. Çeşitli çalışmalarda ACE geninde 78-160 arasında polimorfik bölge bulunduğu bildirilmektedir (104, 105).

1990 yılında Rigat ve ark. tarafından ACE geninin 16'ncı intronunda 287 baz çiftinin olduğu bir bölgenin varlığında insersiyon, bu bölgenin yokluğunda delesyon ile karakterize farklı büyüklükte iki ACE alleli tanımlanmıştır. İnsersiyon I sembolü ile delesyon ise D sembolü ile gösterilmiştir (104).

ACE gen polimorfizminde üç tip genotip vardır: 1. insersiyon homozigot (II), 2. delesyon homozigot (DD), 3. heterozigot I/D

Bu bireylerde ACE aktivitesi DD taşıyan bireylerde, II taşıyan bireylere göre 2 kat daha yüksek saptanmıştır. ID genotipinde olanlarda enzim seviyesi ara düzeydedir (105).

Bir diğer RAAS geni, anjiotensinojen (AGT) genidir. AGT geni, 1. kromozomun uzun kolunda (1q45-43) lokalize, 5 ekzon içeren bir gendir. Anjiotensinojen M235T polimorfizmi, AGT'nin 235.pozisyonundaki metionin yerine treonin gelmesi ile oluşan bir varyanttır. Bu polimorfizm substitüsyon sonucu oluşmaktadır (98)

Sonuç olarak MM, MT ve TT olmak üzere 3 tip genotip oluşmaktadır. Plazma AGT düzeyi genotipe göre önemli değişiklikler gösterir. T235 homozigotlar, M235 homozigotlardan % 20 daha fazla AGT seviyesine sahiptir. Plazmadaki AGT miktarında kan basıncı, su ve elektrolit dengesinde önemlidir (106).

2.2.5. ACE gen I/D polimorfizmi ve sistemik hastalıklar

Bu güne kadar ACE gen I/D polimorfizminin çeşitli hastalıklarla ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Literatürde farklı ülkelerde ve birbirinden farklı hastalık gruplarıyla yapılan sayısı neredeyse 2000'i bulan çalışma bulunmaktadır. ACE gen I/D polimorfizmi ile bazı sistemik hastalıklar arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çok çalışmaya karşın aynı hastalık grubunda bazı çalışmalar ve meta analizlerde anlamlı ilişki bulunamamıştır.

ACE gen I/D polimorfizmi ile ilişkisi araştırılmış sistemik hastalıklar: hipertansiyon, myokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, koroner arter stent stenozu, aterosklerotik renovasküler hastalıklar, dilate kardiomyopati, pulmoner emboli, diyabetes mellitus tip 2, diyabetik nefropati, psöriazis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, torasik aort diseksiyonu, abdominal aort diseksiyonu, preeklampsi, endometrium kanseri, akciğer kanseri, kolorektal kanser, pankreas kanseri, meme kanseri, behçet hastalığı, metabolik ve genetik trombotik hastalıklar, romatoid artrit, metabolik sendrom, uyku apne sendromu, diyabetik

retinopati, hematolojik maligniteler, erektil disfonksiyon, iskemik optik nöropati, nefrotik sendrom, polikistik over sendromu, mide kanseri, vakülit, akromegali, panik bozukluk, psöritik artrit, endometriozis, leiomyom, akut respiratuar distres sendromu, unipolar depresyon, sarkoidoz, sistemik skleroz, sistemik lupus eritomatosis, venöz tromboemboli, bipolar bozukluk, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, çocukluk çağı IgA nefropatisi, major depresyon, mitral valv prolapsusu.

2.2.6. ACE gen I/D polimorfizmi ve serebrovasküler hastalıklar

Bu geniş liste oluşturan hastalıklar içinde hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar, ACE gen I/D polimorfizmiyle ilişkisi en fazla araştırılmış hastalıklardır. ACE geni DD genotipinin, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, myokard enfarktüsü, ateroskleroz ve trigliserid yüksekliği için artmış risk olduğu gösterilmiştir (107, 108). Bu hastalıklar aynı zamanda iskemik inmeyle ilişkisi kesin ve değiştirilebilir risk faktörleridir (110).

İskemik inmeyle ilişkili vasküler risk faktörleriyle olan anlamlı ilişkisinin dışında ACE geni DD genotipi, iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (109, 110, 111, 112).

60 yaşın altında iskemik inme geçiren hastalarda ACE geni DD genotipi anlamlı bulunmuştur (113). Ayrıca ailesinde 65 yaşından önce geçirilmiş inme öyküsü olan bireylerde de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (114). İskemik inme alt tipleriyle ACE gen I/D polimorfizm ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, küçük damar infarktı olan hastalarda DD genotipi anlamlı yüksek bulunmuştur (115). ACE geni DD genotipi taşıyan laküner sendromlu hastalarda bu polimorfizmi olmayanlara göre lokoerozis daha yüksek oranda görülmektedir (116).

Literatürde iskemik inmeyle ACE geni I/D polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur.

Benzer bulgular ülkemizde yapılan çalışmalarda da mevcuttur.

Ülkemizde iki farklı merkezde yapılmış ayrı çalışmalarda iskemik inmeli hastalarda ACE geni I/D polimorfizminin Türk toplumunda bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur (112, 117). Buna karşılık, ayrı bir merkez tarafından, benzer şekilde iskemik inmeli hastalarda yapılan çalışmada ise ACE geni I/D polimorfizminin bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (118).

Birbirleriyle çelişkili sonuçlar bildiren bu çalışmaların varlığına rağmen yeni tarihli ve oldukça fazla sayıda hastayı içeren meta-analiz çalışmalarının sonuçları iskemik inmeli hastalarda ACE geni I/D polimorfizminin bir risk faktörü olduğu yönündedir. Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan, 1994 ile 2011 yılları arasında yayınlanmış, 10070 iskemik inmeli hasta ve 22103 kontrol bireyi içeren 50 farklı çalışmanın meta-analizinde iskemik inmeli hastalarda ACE geni homozigot DD ve heterozigot ID genotipi taşıyan hastalar homozigot II taşıyanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. DD genotipine sahip kişilerde diğer genotiplere sahip olanlardan % 37 oranında daha fazla iskemik inme geçirdiği saptanmıştır. Subgrup analizlerde bu riskin özellikle Asya kökenli olanlarda belirgin olduğu ayrıca küçük damar hastalığı için daha yüksek risk bulunduğu saptanmıştır (119).

Hamzi ve arkadaşlarının 7709 iskemik inmeli hasta ve 17284 kontrol bireyi değerlendirdikleri çalışmada ACE geni I/D polimorfizminin bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (120).

ACE geni DD polimorfizmi hemorojik inme için de bir risk faktörüdür (121, 122).

Huang ve ark tarafından yapılan, oldukça yeni tarihli, 744 intraserebral hemorajili hasta ve 1411 kontrol bireyi içeren meta-analiz çalışmasında ACE gen I/D polimorfizmi ile intraserebral hemoraji arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (123)

2.2.7. ACE gen I/D polimorfizmi ve diğer nörolojik hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklardan başka multipl skleroz (MS), Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığı (AH) ve migrenli hastalarda da ACE gen I/D polimorfizminin araştırıldığı yayınlar mevcuttur.

Lovrecic ve ark. MS tanısı ile takipli 313 hasta ve 376 kontrol bireyi içeren çalışmada ACE geni I/D gen polimorfizminin MS'le ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmada bu polimorfizmin DD genotipini taşıyan erkeklerde MS gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmış fakat polimorfizmle hastalığın progresyonu arasında bir ilişki saptanamamıştır (124).

ACE geni I/D gen polimorfizminin PH ile ilişkisini değerlendiren 606 hasta ve 708 kontrol bireyi içeren yeni tarihli bir meta-analiz çalışmasında polimorfizmle PH arasında bir ilişki olmadığı bildirilmektedir (125).

Lehmann ve ark.nın yaptığı meta-analizde ACE geni I/D polimorfizmi AH'da bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (126).

2.2.8. Anjiotensinojen M235T gen polimorfizmi ve sistemik hastalıklar

Literatürde AGT geni M235T polimorfizmi, ACE geni I/D polimorfizmine oranla daha az çalışılmıştır. Çalışıldığı sistemik hastalıklar arasında miyokard enfaktüsü, esansiyel hipertansiyon, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, meme kanseri, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, preeklampsi, eklampsi, kolorektal kanser gibi hastalıklar bulunmaktadır.

2.2.9. Anjiotensinojen M235T gen polimorfizmi ve serebrovasküler hastalıklar

Literatürde bu gen polimorfizminin serebrovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmayan çalışmalarda vardır.

Losito ve ark. tarafından yapılan diyaliz hastalarında AGT geni M235T polimorfizminin serebrovasküler hastalıklar ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada AGT geni M235T polimorfizmi ile hipertansiyon arasında da ilişki gösterilememiştir (127).

Brenner ve ark.nın AGT geni M235T polimorfizmi ile serebrovasküler hastalıklar ve inme sonrası vasküler kaynaklı ölümlerin incelendiği çalışmada M allelinin zayıf koruyucu olduğu ve T allelinin inme sonrası vasküler kaynaklı ölümler için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (128).

Nakase ve ark. ise AGT geni M235T polimorfizminin iskemik inme alt tipleri ile ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada, AGT geni M allelinin Japon erkeklerde laküner enfarkt için hipertansiyondan bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (129).

Bu polimorfizmin ile ateroskleroz, kan basıncı ve serebral ak madde bozukluğu arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada AGT geni TT taşıyıcılarının sistolik ve diastolik kan basınçlarının yüksek olduğu, karotis aterosklerozunun prevalansının artmış ve ak madde lezyonlarının daha yaygın olduğu gösterilmiştir (130).

Saidi ve ark. AGT M235T polimorfizmi ile aterosklerotik iskemik inme arasında anlamlı ilişki olduğunu, inceledikleri Tunuslu popülasyonda polimorfizmin TT genotipinin aterosklerotik iskemik inme için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (131).

Wang ve ark. Çin popülasyonunda AGT M235T polimorfizmi ile iskemik inme ilişkisini araştırdıkları çalışmada T allel varlığının iskemik inme için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (132).

2.2.10. Anjiotensinojen M235T gen polimorfizmi ve diğer nörolojik hastalıklar

Alzheimer hastalığı ile bu polimorfizm arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmada bu polimorfizmin AH için bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır (133).

195 MS hastası ve 126 kontrol bireyi içeren, AGT geni M235T polimorfizmi ile MS ilişkisini değerlendiren literatürdeki tek çalışmada hastalığın progresyon hızının MM homozigotlar da en düşük, MT heterozigotlar da yüksek, TT homozigotlar da en yüksek oranda olduğu saptanmıştır (134).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın düzeni:

Çalışma hem retrospektif hemde prospektif olarak yapıldı.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Kliniğine, Ocak 2011 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında CAD veya VAD tanısıyla yatırılarak veya poliklinikte izlenen tüm hastalar prospektif olarak değerlendirildi.

Ocak 2000 ile Aralık 2011 tarihleri arasında kliniğimizde izlenmiş, CAD veya VAD tanısı kesin olarak konulmuş hastaların bilgilerine retrospektif olarak arşiv taraması yapılarak ulaşıldı. Temmuz 2007 tarihinden sonra izlenen hastaların bilgilerine Enlil ve Corttex kayıt sistemleri kullanılarak, bu tarihten önce izlenen hastaların bilgilerine ise arşivinde bulunan hasta dosyaları incelenerek ulaşıldı. Hastalara tek tek telefon vasıtasıyla ulaşılarak yapılacak olan çalışmanın amacı ve kapsamı anlatıldı.

Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü. Tüm hastalar ve kontrol grubu çalışmada uygulanacak prosedürlerle ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve tüm olgulardan aydınlatılmış yazılı onam alındı.

Hastaların ve kontrol grubunun değerlendirilmesi:

Kliniğimize başvuran hastalar içinde alınan ayrıntılı öykü, yapılan nörolojik muayene sonrası CAD veya VAD olabileceği düşünülen hastalara dopler USG, BTA, MR ve MRA ve/veya DSA gibi uygun radyolojik görüntüleme yöntemlerinden faydalanarak tanısı kesinleşmiş olanlar çalışmaya dahil edildi.

Retrospektif olarak incelediğimiz hastaların kayıtlarında klinik olarak diseksiyonla uyumlu olabilecek lokal semptomlar veya inme, GİA gibi serebral iskemiyi düşündürecek klinik bulguları olan ve diseksiyon bulgularının en az bir radyolojik tetikikle kesin olarak gösterilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu, bilinen herhangi nörolojik, sistemik hastalığı olmayan, sigara içimide dahil herhangi bir vasküler risk faktörü taşımayan, soygeçmiş sorgulamasında ailede yaygın vasküler risk faktörlerinin bulunmadığı hasta bireylerle benzer yaş ve cinsiyette olan sağlıklı-gönüllür bireylerden oluşturuldu.

Hasta kayıt dosyası:

Hastalardan elde edilen bilgiler daha önce hazırlanmış olan hasta kayıt dosyasına kaydedildi (Ek-1).

Bu kayıt dosyası; hastanın demografik özelliklerini, diseksiyonun neden olduğu klinik ile ilgili bilgileri, diseksiyonun lokalizasyonunu, diseksiyonun natürünü, vasküler risk faktörleri, diseksiyon için risk faktörü olduğu bilinen ilaç kullanımı öyküsü, hastalık ve/veya durumları, tanı amaçlı yapılan nöroradyolojik incelemeleri ve hastanede yattığı süre ile ilgili bilgileri içeriyordu.

Çalışma dosyasına kayıt edilen veriler aşağıda belirtildiği şekilde tanımlandı.

1) Diseksiyonun neden olduğu klinik ile ilgili bilgiler

Klinik bulgular 3 kategoride değerlendirildi: 1. Nörolojik defisit 24 saatten uzun sürdüğü hastalarda inme (iskemik veya hemorajik), 2. Nörolojik defisit 24 saatten az sürdüğü hastalarda GİA, 3. Sadece lokal semptomlar: baş, boyun veya yüz ağrısı, tinnitus, horner sendromu gibi.

2) Diseksiyonun lokalizasyonu

Diseke arterin radyolojik lokalizasyonu sağ ve ya sol karotis arter, sağ veya sol vertebral arterlerin intra veya ekstrakraniyal lokalizasyonuna göre kaydedildi. Baziller arter, karotis veya vertebral arterin dallarına ait diseksiyon saptanmışsa bu bilgiler ayrıyeten kaydedildi.

3) Diseksiyonun natürü

Diseksiyonun natürü spontan veya minör travmayla ilişkili olmak üzere 2 grupta sınıflandı.

Önemsiz travmalar (ani baş hareketi, öksürme, kusma, boyun manipülasyonu , tavan boyama , çeşitli spor aktiviteleri gibi)

Araç içi trafik kazası veya sporla ilişkili baş-boyuna yönelik künt ve penetran major travmaya bağlı gelişen diseksiyon öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

4) Vasküler risk faktörleri ile ilgili bilgiler

-Hipertansiyon: Dosya kayıtlarında daha önceki medikal takiplerinde hipertansiyonu olduğu bilinen ve antihipertansif almakta olan hastalar veya klinikteki takipleri sonrasında hipertansif olduklarına karar verilen hastalar kaydedildi.

-Diabetes Mellitus: Dosya kayıtlarında daha önceki medikal takiplerinde diabeti olduğu söylenen veya antidiabetik ilaç alan hastalar ve öyküde olmasa bile taburcu edildikleri esnada diabetik olduklarına karar verilen hastalar kaydedildi.

-Hiperlipidemi: İnme öncesi medikal takiplerinde hiperlipidemisi olduğu söylenen, antilipidemik ilaç alan hastalarla klinikteki takiplerinde bakılan biyokimya değerlerine göre hiperlipidemi tanısı olan hastalar kaydedildi.

-Sigara: Prospektif olarak çalışmaya dahil edilen hastalarda ayrıntılı öykü alındı. Dosya kayıtlarında hastanın klinik bulgularının olduğu dönemde düzenli olarak sigara kullandığına dair veriler varsa içici olarak kabul edildi.

5) Diseksiyon için risk faktörü olduğu bilinen ilaç kullanımı öyküsü, hastalık ve/veya durumlarla ilgili bilgiler

Bu kategorideki bilgiler 2 başlıkta sınıflandı: 1) Diğer bilinen risk faktörü yok, 2) diğer bilinen risk faktörü var

Hastanın özgeçmiş sorgulamasında veya takibi sırasında aşağıdaki hastalıklardan biri tespit edilmişse ‘diğer bilinen risk faktörü var’ olarak kaydedildi.

- Migren
- Hiperhomosistinemi
- Fibromusküler displazi (DSA ile tanı konulmuşsa)
- Oral kontraseptif kullanımı
- Postmenopazal dönemde hormon replasman tedavisi
- Ailede diseksiyon hikayesi
- Gebelik
- Ehlers-Danlos sendromu
- Marfan sendromu
- Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
- Osteogenezis imperfekta tip 1
- Alfa 1 antitripsin eksikliği

6) Tanı amaçlı yapılan nöroradyolojik incelemelerle ilgili bilgiler

Tanı koymada kullanılan radyolojik yöntemler kaydedildi

- Dopler USG
- BTA
- DSA
- BTA + DSA
- Yağ baskılı MR
- MRA

GENETİK ANALİZ

Kan örneklerinin toplanması:

Çalışmaya dahil edilen hastalar ve kontrol grubundaki bireylerden 2 ml venöz kan örneği 1/100 hacminde 0.5 mmol/L sodyum EDTA içeren tüplere alındı.

Periferik kan lökositlerinden DNA izolasyonu

DNA izolasyon kiti (High Pure PCR Template Preparation kit, Roche Diagnostic, Germany) kullanılarak alınan periferik kandaki lökositlerden DNA izole edildi. İzole edilen DNA -20 °C de saklandı.

AGT VE ACE için Florasan Bazlı Erime Eğrisi Analizi ile Genotipleme

Polimorfizimlerin tespiti bir adet LightCycler-system (Roche Diagnostics, Mannheim ,Germany) ile floresan işaretli hibridizasyon problemleri kullanılarak erime eğrisi analizi ile yapıldı.

AGT Geni İçin Kullanılan Primer Set Dizisi

Forward:5'- CCGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCT -3'

Revers : 5'-CAGGGTGCTGTCCACACTGGACCCC-3'

AGT Geni için Reaksiyon karışımı

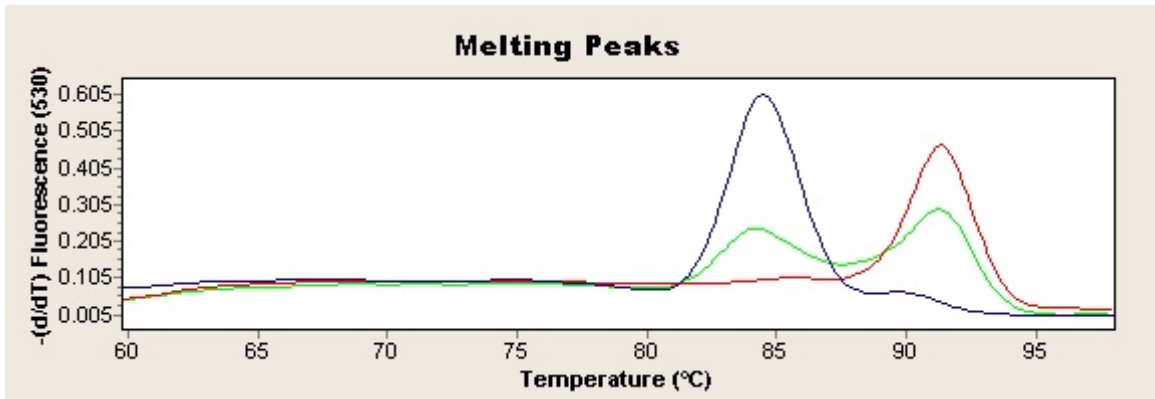
H ₂ O	10.8 µl
FastStartDNA Master	2.0 µl
Reagent mix	2.0 µl
MgCl ₂	1.2 µl
Genomik DNA	5 µl

İçercek şeklinde toplam 20 µl hacminde hazırlandı ve kapillere aktarıldı.

AGT VE ACE için PCR Programı

95 °C' de 10 dk
95 °C' de 10 sn
60 °C' de 10 sn } ve 45 döngü
72 °C' de 15 sn

Erime eğrisi analizi 95 °C' de 20 sn başlangıç denatürasyonu, 40 °C' de 20 sn takip, 85 °C' ye kadar 0.2 °C/sn hızında yavaş ısıtma ve sürekli floresan tespiti yapılarak gerçekleştirildi (şekil 6). Floresan/sıcaklık negatif türevinin sıcaklığa göre çizilmesi ile erime eğrileri, erime tepelerine dönüştürüldü. Herbir amplifikasyon setinde DNA kalıbı yerine su bulunan, ayrıca tüm ajanları içeren negatif bir kontrol bulundurulmuş olarak gerçekleştirildi. Erime eğrileri iki uzman tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Genotiplendirme, LightSNiP (TIB-MolBiol, Berlin, Germany) tiplendirilme ölçüm kiti kullanılarak, LightCycler 2.0 Real-Time polimeraz zincir reaksiyon (Roche Applied Science, Mannheim, Germany) sisteminde uygun şartlar optimize edilerek yapıldı.



Şekil 6. Anjiotensinojen geni için DNA izolasyonu erime eğrisi

- ◇ M allel
- ◇ M ve T allel
- ◇ T allel

ACE Geni İçin Kullanılan Primer Set Dizisi:

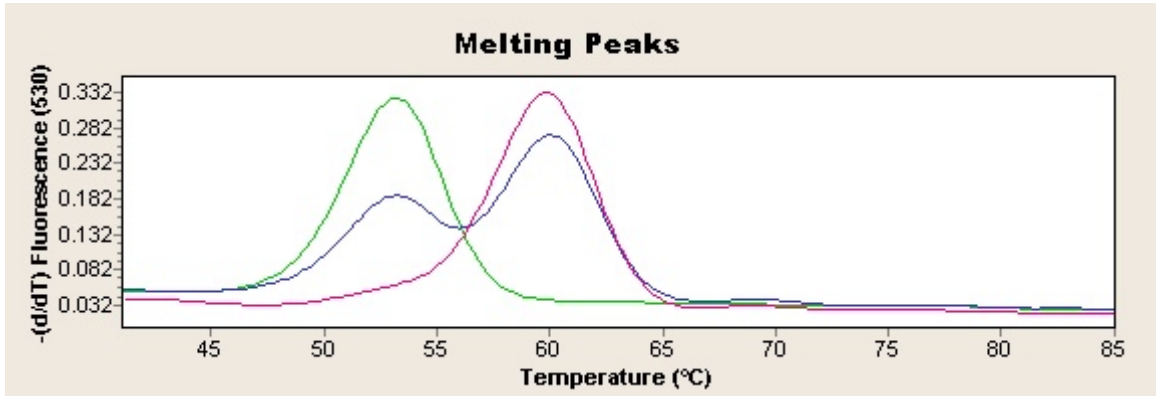
Forward:5'- CTG GAG ACC ACT CCC ATC CCT TCT -3'

Revers : 5'- GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGT-3'

ACE için Reaksiyon karışımı

H ₂ O	12.6 µl
Revers primer	0.5 µl
Forward primer	0.5 µl
Cyber Master prob	2 µl
MgCl ₂	2.4 µl
Genomik DNA	2 µl

İçercek şeklinde toplam 20 µl hacminde hazırlandı ve kapillere aktarıldı



Şekil 7. ACE geni için DNA izolasyonu erime eğrisi

◇ I allel

◇ I ve D allel

◇ D allel

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen tüm veriler istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programına kayıt edildi. Hasta ve kontrol grubuna ait genotip ve allel dağılımlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi,

Fisher keskinlik testi ve çok gözlü ki-kare testi kullanıldı. Veriler, ortalama ve standart sapmalar (SS) olarak verildi. Hasta ve kontrol grubuna ait ortalamaların kıyaslanmasında Student's t testi, non-parametrik veriler için Mann Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya KAD veya VAD olan 63 hasta ve 100 sağlıklı-gönüllü bireyden oluşan kontrol grubu alındı. Hastaların 27'si (% 42,9) KAD, 36'sı (% 57,1) VAD idi.

Hastaların tümüne karotis veya vertebral arterlere yönelik doppler USG yapılmıştı. Tanı amaçlı hastaların tümünde ek nöroradyolojik incelemeler yapılmıştı. Tanı, 17 hastada BTA (% 27) ile, 36'sında DSA (% 57) ile, 9'unda hem BTA hem de DSA (% 14,2) ile ve 1'inde yağ baskılı MR (% 1,6) ile desteklendi. Hastaların tümüne kraniyal MRI veya BT yapılmıştı.

Demografik özellikler:

Hasta grubu yaş ortalaması $59,03 \pm 15,62$ yıl olan, 19'u (% 30,2) kadın, 44'ü (% 69,8) erkek hastadan, kontrol grubu ise yaş ortalaması $56,04 \pm 14,09$ yıl olan, 30'u (% 30) kadın ve 70'i (% 70) erkek bireyden oluşuyordu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikler yönünden karşılaştırılması

	Hasta (n:63)	Kontrol (n:100)
Cins E/K	44/19	70/30
Yaş ort.±SS (min.-max.)	$59,03 \pm 15,62$ (26-86)	$56,04 \pm 14,09$ (25-82)

Klinik özellikler:

Klinik prezentasyon hastaların 43'ünde (% 68,3) inme, 14'ünde (% 22,2) GİA, 6'sında (% 9,5) lokal semptomlar şeklindeydi. KAD'nın 22'si ekstrakraniyal, 5'i intrakraniyal, VAD'nın 31'i ekstrakraniyal 5'i intrakraniyal lokalizasyondaydı.

Hastaların % 66,6'sında diseksiyon spontan gelişmişti. Ayrıca % 36,5'inde diseksiyon için ek risk faktörü mevcuttu. Hiperlipidemi en yüksek oranda, hastaların % 58,7'sinde mevcuttu. Bulgular tablo 2'de özetlendi.

Tablo 2. Hastaların klinik bulguları

Parametre		Tüm hastalar (n=63) n (%)
Klinik prezentasyon	İnme	43 (68,3)
	GİA	14 (22,2)
	Lokal bulgular	6 (9,5)
Diseksiyonun yeri	Karotis arter	27 (42,9)
	Vertebral arter	36 (57,1)
Diseksiyonun lokalizasyonu	Karotis arter- ekstrakraniyal	22
	Karotis arter- intrakraniyal	5
	Vertebral arter- ekstrakraniyal	31
	Vertebral arter- intrakraniyal	5
Diseksiyonun nature	Spontan	42 (66,6)
	Minor travma	21 (33,3)
Hipertansiyon		34(53,9)
Diabetes mellitus		21 (33,3)
Hiperkolesterolemi		37 (58,7)
Sigara		17 (27)
Diğer risk faktörleri	Evet	23 (36,5)
	Hayır	40 (63,5)
Hastanede yatış süresi (gün) ort. (min-max)		14,43 (1-64)

ACE geni I/D polimorfizmleriyle ilgili bulgular:

ACE genotip dağılımı hasta grubunda DD genotipi 25 (% 39.7), ID genotipi 34 (% 54), II genotipi 4 (% 6.3) iken kontrol grubunda DD genotipi 20 (% 20), DI genotipi 29 (% 29), II genotipi 51 (% 51) olarak bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre, DD ve ID genotip oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (tablo 3).

Tablo 3. Grupların ACE gen I/D polimorfizmi bulgularının karşılaştırılması

		Tüm hastalar (n=63) n (%)	Kontrol (n=100) n (%)	P
Genotip (I/D)	DD	25 (39.7)	20 (20)	<0.0001
	ID	34 (54)	29(29)	<0.0001
	II	4(6.3)	51(51)	<0.0001
Allel	D	84	69	
	I	42	131	

AGT geni M235T polimorfizmleriyle ilgili bulgular:

AGT genotip dağılımı hasta grubunda MM genotipi 8 (% 12.7), MT genotipi 40 (%63.5), TT genotipi 15 (% 23.8), kontrol grubunda MM genotipi 46 (46), MT genotipi 33 (%33), TT genotipi 21 (%21) olarak bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre, MT genotip oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Buna karşılık MM genotipi kontrol grubunda daha yüksekti (tablo 4).

Tablo 4. Grupların M235T gen polimorfizmi bulgularının karşılaştırılması

		Tüm hastalar (n=63) n (%)	Kontrol (n=100) n (%)	P
Genotip	MM	8 (12.7)	46 (46)	<0.0001
	MT	40 (63.5)	33 (33)	<0.0001
	TT	15(23.8)	21 (21)	>0.05
Allel	M	56	125	
	T	70	75	

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, karotis ve vertebral arterlerin servikal veya intrakranial segmentlerinde diseksiyonu olan hastalarda AGT geni M235T ve ACE geni I/D polimorfizmleri araştırılmıştır. KSAD'lu hastalarda AGT geni MT ve ACE geni DD ve ID genotipleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek oranda olduğu bulundu.

KSAD, özellikle gençlerde önemli bir inme nedenidir. Klinik olarak asemptomatik olabildiği gibi ağır sekel veya ölümle sonlanan klinik tablolara da yol açabilmektedir.

Spontan diseksiyonlarda arteriyel patolojiler tam olarak ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, konnektif doku hastalığı, herediter hemokromatozis, α -1 antitripsin eksikliği, osteogenesis imperfecta tip I gibi genetik geçişli arteriopatilerle birlikte daha sık grldğu bildirilmiştir. Ayrıca etyolojide migren, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, hiperkolesterolemi, hiperhomosistinemi, sigara ve hipertansiyon da risk faktörü olarak tanımlanmışlardır (1, 16, 18, 21, 22).

Spontan arteriyel diseksiyonlu hastaların % 2-3'ünde ailede diseksiyon öyküsü bulunmaktadır. Ailesel zellik taşıyanlarda diseksiyonların daha erken yaşta başlama eğilimi, multipl olma ihtimali ve rekürens riski yüksektir (26, 27).

Az bir kısımda aile öyküsünün bulunması ve yukarıda sayılan geniş bir liste oluşturan bazı genetik geçişli hastalıkların risk faktörü olarak tanımlanmış olması nedeniyle spontan arteriyel diseksiyonlu hastalarda genetik faktörlerin etyopatogenezdeki olası rolüne dikkat çekilmiştir. Bununla birlikte genetik nedenler yeterince incelenmemiştir. Ayrıca bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda hastalıktan sorumlu tutulabilecek bir gen henüz bulunamamıştır.

KSAD hastalarda başlangıçta, daha önce diğer bağ dokusu hastalıklarında saptanmış, bağ dokunun içindeki damar duvarını destekleyen kollojen gibi yapıları oluşturan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar araştırılmıştır. Bu hastalarda, tip III prokollejen (COL3A1), tip V prokollojen (COL5A1 ve COL5A2), tropoelastin (ELN), tip 8 kollojen (COL8A1 ve COL8A2) genleriyle ilişkili bazı mutasyonlar saptanmış fakat mutasyonlarla diseksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (18).

Sadece deride mikroskobik olarak bağ dokusu anormallikleri olan, diğer klinik bulguların olmadığı büyük KAD'lu 1 ailede bağlantı analizi ile kromozom 15q2 üzerinde bir lokus ayrıştırılabilmektedir (25).

Ayrıca bir meta analiz çalışmasında, 5 farklı genetik varyant ile spontan diseksiyonlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Metilen tetrahidrofolat redüktaz C677T, faktör II (protrombin) G20210A, faktör V G1691A (leiden), nitrik oksit sentaz 3 (NOS3) intron 4 VNTR ve apolipoprotein E (APOE) epsilon4 ile diseksiyonlar arasında bir ilişki saptanamamıştır (50).

Arteriyel diseksiyonlarda akut fazdan sonra inflamatuvar mekanizmaların rolü olabileceğini gösteren moleküllerin kanda yüksek düzeyde bulunması nedeniyle, inflamasyonun başlangıç aşamasında rol oynayabilen ICAM-1 (intracelluler adhezyon molekülü-1, CD54) geni çalışılmış ve spontan KAD'lı hastalarda E469K polimorfizmi anlamlı yüksek bulunmuştur (51).

15 KAD'lu hastanın olduğu 7 ailede Tip III prokollejen (COL3A1), tip V prokollojen (COL5A1 ve COL5A2), osteogenesis imperfekta geni (OI-COL1A1), metilen tetrahidrofolat redüktaz C677T ve ICAM-1 E469K çalışılmış. Aynı ailenin 2 hasta bireyinde saptanan tip III prokollejen (COL3A1) geninde mutasyonlar (biri yeni, biri daha önce ehler danlos tip 4'le ilişkili olduğu bilinen) saptanmış, fakat bu bulgular ailenin Ehler Danlos tip IV hafif veya diğer tam olarak bilinmeyen vasküler formlarından biri olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (27).

Sonuç olarak genetik olabileceği düşünülmeyle birlikte bugüne kadar yapılan çalışmalarda spontan arter diseksiyonu için net olarak bir gen identifiye edilememiştir (25, 137). Günümüzde spontan arter diseksiyonu, intrinsik (genetik), vasküler ve çevresel risk faktörlerin bir araya gelerek oluşturduğu multifaktorial bir hastalık olarak kabul edilmektedir (21, 22).

ACE kodlayan gende I/D polimorfizmin varlığı 1990 yılından beri bilinmektedir. İnsan ACE geninin intron 16 kısmında polimorfik insersiyon/delesyon

değişikliğinin olduğu gösterilmiştir ve iki allelden birinde fazladan bir 287-bp parçanın olduğu saptanmıştır. Bu fazla parçanın bulunduğu allel ACE I alleli ve bu parçanın olmadığı ACE D alleli olarak bilinmektedir. ACE geni delesyon/delesyon yani D/D genotipini taşıyan bireyler ACE insersiyon/insersiyon yani I/I genotipi taşıyan bireyler göre daha fazla ACE aktivitesi göstermekte ve bu sonuç olarak dokularda yüksek anjiyotensin II düzeylerine yol açmaktadır.

Anjiyotensinojen M235T polimorfizimin plazma AGT düzeyi ile ilgili olup genotipe göre AGT düzeyi önemli değişiklikler göstermektedir. Genotip olarak AGT TT homozigotlar MM taşıyan homozigotlardan daha fazla AGT seviyesine sahiptir. Plazmadaki AGT miktarında kan basıncı, su ve elektrolit dengesinde önemlidir (103).

ACE geni I/D polimorfizimleriyle inme ilişkisini değerlendiren çalışmalar gözden geçirildiğinde birbirleriye çelişkili sonuçlar bildiren bazı çalışmaların varlığına rağmen yeni tarihli ve oldukça fazla sayıda hastayı içeren meta-analiz çalışmaların sonuçları hem iskemik inme hastalarında hemde hemorojik inmede ACE geni I/D polimorfizminin bir risk faktörü olduğu yönünde bulunmuştur (109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121,122). Nispeten daha az çalışılmış olan AGT M235T polimorfizimiyle ilgili verilerde iskemik inme ve hemorojik inme için risk faktörü olarak yorumlandığı görülmektedir (112, 117). Buna karşılık literatürde KSAD'lu hastalarda ACE geni I/D veya AGT geni M235T polimorfizminin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

RAAS gen polimorfizimleri sonuç olarak hipertansiyon, myokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı ve karotis aterosklerozis gibi inme için de risk olarak kabul edilen hastalıkların riskini artırmaktadır (97, 129, 131). Bu etkilerini uygunsuz su ve sodyum retansiyonu üzerinden periferik vasküler direnci artırma, vasküler remodeling ve inflamasyon, tromboz ve küçük damar hasarı yoluyla göstermektedir (97, 138, 142).

Pek çok çalışmada AT II ve bradikinin düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu artırarak vasküler remodelinge neden olduğu ayrıca vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynadıkları gösterilmiştir (142). Hasarlanmış rat arterlerinde AT II'nin vasküler düz kas hücre proliferasyonunu belirgin bir şekilde artırdığı ve intimal hiperplazi gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (143).

AGT geni M235T polimorfizmi özellikle tuz metabolizması üzerinden küçük damar ve arteriollerde endotel hasarının patogenezinde rol oynayabilmektedir (129).

ACE geni I/D polimorfizmin aort diseksiyonları için bir risk faktörü olduğu ayrıca aort anevrizmaları için de bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. ACE geni

I/D polimorfizmin aort anevrizmalarıyla ilişkisini araştıran çalışmalarda inflamatuvar süreçlerin, matriks metalloproteinazlar gibi proteolitik enzimlerin aort anevrizmalarının patogenezinde rol oynayabileceği belirlenmiştir (98, 144).

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları gençlerde önemli bir inme nedeni olan KSAD'da ACE geni I/D ve AGT geni M235T polimorfizmlerinin bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu gen polimorfizimlerinin gerek sistemik gerek damar duvarında bilinen tüm bu olumsuz etkileri veya aort anevrizmalarının patogenezinde gösterilmiş etkilerine benzer mekanizmalarla KSAD patogenezinde de rol oynatabileceği düşünülebilir.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızın amacı, genç erişkinlerde önemli bir inme nedeni olan KSAD'larda AGT geni M235T ve ACE geni I/D polimorfizmlerinin bir risk faktörü olup olmadığını araştırmaktır.

Literatürde bu gen polimorfizmlerin başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere bir çok sistemik ve nörolojik hastalıkla ilişkisi araştırılmıştır. Meta-analiz çalışmalarıyla hem iskemik hem hemorajik inme için bağımsız birer risk faktörü oldukları gösterilmiştir. Fakat bu gen polimorfizmlerinin KSAD ile ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla söz konusu gen polimorfizimlerinin KSAD'ını nasıl etkilediği bilinmemektedir.

Çalışmamızın sonuçları ACE gen DD ve ID, AGT geni MT genotipi taşıyıcılığının KSAD riskini arttırabileceğini düşündürmektedir.

7. ÖZET

KRANİYOSERVİKAL ARTER DİSEKSİYONLU HASTALARDA ANJİOTENSİNOJEN M235T VE ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNSERSİYON/DELESYON (I/D) GEN POLİMORFİZMLERİNİN RİSK FAKTÖRÜ OLARAK ARAŞTIRILMASI

Amaç:

Anjiotensinojen geni M235T ve ACE geni I/D polimorfizmlerinin hem iskemik hem hemorajik inmede bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın amacı, genç erişkinlerde önemli bir inme nedeni olan kraniyoservikal arteriyel diseksiyonlu hastalarda anjiotensinojen geni M235T ve ACE geni I/D polimorfizmlerinin bir risk faktörü olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem:

Ocak 2000-Mayıs 2013 tarihleri arasında kliniğimizde tanısı kesin konulmuş, servikal veya intrakraniyal segmentlerde, karotis arter diseksiyonu veya vertebral arter diseksiyonu olan 63 hastanın anjiotensinojen geni M235T polimorfizm genotipleri olan MM, MT, TT ve ACE geni I/D polimorfizm II, ID, DD genotipleri, benzer yaş grubundaki 100 sağlıklı benzer yaş grubunda ve cinsiyette olan bireyin genotipleriyle karşılaştırıldı. Genotipleme için real-time PCR yöntemi kullanıldı.

Sonuç:

ACE genotip dağılımı hasta grubunda DD;%39.7 ID;%54, II;%6,3, kontrollerde DD;%20, ID; %29, II;%51 olarak bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre, DD ve ID genotip oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$).

Anjiotensinojen genotip dağılımı hastalarda MM; %12.7, MT; % 63.5, TT; %23.8 iken kontrollerde MM; %46, MT; %33, TT; %21 olarak bulundu. Hasta

grubunda kontrol grubuna göre, MT genotip oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Buna karşılık MM genotipi kontrol grubunda daha yüksekti ($p<0.05$).

Yorum: Çalışmamızın sonuçları ACE geni DD ve ID, anjiotensinojen geni MT genotipi taşıyıcılığının kraniyoservikal arter diseksiyon riskini artırabileceğini düşündürmektedir.

8. SUMMARY

INVESTIGATION OF ACE AND AGT GENE POLYMORPHISM, AS A RISK FACTOR IN PATIENTS WITH CRANIOCERVICAL ARTERIAL DISSECTION

Aim: It was demonstrated that Angiotensinogen M235T and ACE I/D gene polymorphism is a independent risk factor in both ischaemic and hemorrhagic stroke. Craniocervical arterial dissection is a major cause of ischaemic stroke in young adults. The aim of this study was to demonstrate if Angiotensinogen M23T and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms are an dependent risk factor for ischemic stroke or not.

Material and method: Between January 2010 – May 2013, we investigated the relationship of the ACE insertion/deletion and M235T gene polymorphism in 63 patients with a diagnosis of craniocervical arterial dissection and a control group of 100 healthy human volunteers. ACE insertion/deletion gene polymorphism genotypes II, ID and DD were evaluated and M235T gene polymorphism genotypes MM, MT and TT were evaluated in patients and volunteers. Real time PCR was used for genotyping.

Result: The genotype frequencies for II, ID, and DD were 6.3, 54, 39.7 % respectively in the patient group and were 51, 29, 20 % the control group ($p < 0.05$). In the patient group, DD and ID genotype rate were significantly high as statically in comparison with control group. However, MM genotype were higher in control group. The genotype frequencies for MM and MT were ; 12.7, 63.5 % respectively, in the patient group and in control group were 46, 33 % ($p < 0.05$). The genotype frequencies for TT was 23.8 % in the patient group and 21 % in the control group. ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study, statistically significant difference was found in the development of Craniocervikal arterial dissection . the results showed that ACE DD, DI and M35T MT genotypes related to the risk of arterial dissection with this polymorphism.

The results of our study were thought that in people having ACE DD, ID and AGT MT , the CAD diseksiyon were higher.

9. KAYNAKLAR

1. Kaplan Y. Gençlerde İskemik İnme. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi, inme özel sayısı. 2008; 5: 24-34.
2. Aktan S. Servikal ve intrakranial arter diseksiyonları. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi. 2012; 18: 25-30.
3. Sefton BM.(2001) Overview of protein phosphorylation. Curr Protoc Cell Biol, Chapter 14: Unit14.1.
4. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature, 409: 860-921
5. Boynes J, Dominichzak MH. (1999). Medikal biochemistry ,Harcourt Brance and Company limeted,London. pp, 55-57
6. Tuncay R. Gençlerde inme. Nöroloji/e-kitap, (www.itfnoroloji.org). Editörler; Öge EA, Baykan B, 2009.
7. Öge AE. Nöroloji. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Kitabı. Nobel Kitabevi. 2011; 239-242
8. Özdemir A.Ö. (2004) Genç stroklu hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri Nöroloji dergisi, 2: 31-40.
9. Redekop G.J. (2011) Extracranial carotid and vertebral artery dissection: a review. Can J Neurol Sci. 35: 146-52.
10. Schievink WI. Spontaneous dissection of the karotid and vertebral arteries. N Engl J Med. 2001;344:898-907
11. Bassetti, C., Carruzzo, A., Sturzenegger, M. (1996). Recurrence of cervical artery dissection. A prospective study of 81 patients. Stroke, 27, 1804-1807.
12. Hauser, V., Zangger, P., Winter, Y. (2010). Late sequelae of whiplash injury with dissection of cervical arteries. Eur Neurol, 64(4):214-8.
13. Biller, J., Love, B.B., Schneck, M.J. (2008). Sinir sisteminin vasküler hastalıkları. (Ersin Tan, Sevim Erdem Özdamar, çev.). 5.baskı Ankara. Veri medikal yayıncılık, , 1165–1223.
14. Debette, S., Leys, D. (2009). Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. Lancet Neurol. 1; 8: 668-78.

15. Metso, T.M., Tatlisumak, T., Engelter, S.T., Metso A.J. CADISP group.(2012) Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke.Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases, 18:2; 25-30)
16. Beletsky, V., Nadareishvili, Z., Lynch. J. Canadian stroke consortium. (2003)Cervikal arteries dissection : time for a therapeutic trial ? Stroke ,34:2856-2860.
17. Brott TG. Halperin JL. (2011). Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease JACC VOL :57 NO:20;48-491
18. Dziewas, R., Konrad, C., Drager, B. (2003). Cervical artery dissection– clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. J Neurol, 250:1179–1184.
19. Debette, S., Metso, T.M., Pezzini, A., Engelter, S.T., Leys, D., Lyrer, P. (2009) CADISP-genetics: an International project searching for genetic risk factors ofcervical artery dissections. Int J Stroke, 4: 224-30.
20. Debette, S., Markus, H.S. (2009) The genetics of cervical artery dissection: a systematic review. Stroke, 40: e459-66
21. Thomas, C.L., Rivett, D.A., Attia, J.R., and Levi, C.R. (2012). Risk factor and clinical presentation of craniocervikal arterial dissection:A prospective study BMC Musculoskeletal Disorders, 13:164-169
22. Yaghi, S., Maalouf, N., Keyrouz, S. (2012). Cervikal Artery Dissection:A5-Year Experience From a Tertiary Care Center.International Journal of Neuroscience, 122:40-44)
23. Fisher, C.M., Ojemann, R.G., Roberson, G.H. Spontaneous dissection of cervicocerebral arteries.Can J Neurol Sci.1978;5:9-19
24. Arauz, A., Hcyo, S.L., Espinoza, C., Roman, G. (2006).Dissection of cervical arteries: Long- Term follow-up study of cansecutive cases. Cerebrovasc Dis., 22:150-154
25. Kim, Y.K. , Schulman, S. (2009) Cervikal artery dissection :patology ,epidemiology and management.Thromb Res., 123:810-821.
26. Chen, C.J., Tseng, Y.C., Lee, T.H., Hsu, H.L., See, L.C. (2004 May) Multisection CT angiography compared with catheter angiography in diagnosing vertebral artery dissection. AJNR Am J Neuroradiol, 25(5):769-74.
27. Balkan, S., Ünal, A. (2009). Servikal ve intrakranial arter diseksiyonları. Balkan S. (Ed.). Serebrovasküler Hastalıklar (s. 341-355) .Ankara : Güneş kitapevi

28. Engelter, S.T., Lyrer, P.A., Kirsch, E.C. (2000). Stech AJ: Long term follow up after extracranial internal carotid artery dissection. *Eur Neurol*, 44:199-204.
29. Frigerio, S., Buhler, R., Hess, C.W., Sturzenegger, M. (2003). Symptomatic cluster headache in internal carotid dissection – consider anhidrosis. *Headache*, 43:896-900.
30. Baumgartner, R.W., Arnold, M., Baumgartner, I., Mosso M., Gonner, F., Studer, A., Schroth, G., Sturzenegger, M. (2001) Carotid dissection with and without ischemic events: Local symptoms and cerebral artery findings. *Neurology*, 57:827-8329.
31. Morki, B., Silbert, P.L., Schievink, W.I. (1996). Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the external carotid artery. *Neur*, 46:356-359
32. Schievink, W.I. (1997) A surgeon with a nasty taste in his mouth. *Lancet*, 350:260
33. Gout, O., Bounnaud, I., Weill, A. (1999) Facial diplegia complicating a bilateral internal carotid artery dissection. *Stroke*, 30:681-686
34. Schwartz, N.E., Vertisky, A.T., HSirsch, K.G. (2009) Clinical and radiographic natural history of cervical artery dissection. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 18:416-423
35. Silbert, P.L., Morki, B., Schievink, W.I. (1995) Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissection. *Neurology*, 45:1517-1522
36. Molina, CA., Alvarez-Sabin, J., Schonewille, W. (2000) Cerebral microembolism in acute spontaneous internal carotid artery dissection. *Neurology*, 55:1738-1740
37. Patel, R.R., Adam, R., Maldjian, C., Lincoln, C.M., Yuen, A., Arjena, A. (2012). Cervical carotid artery dissection: Current review of diagnosis and treatment. *Cardiology in review*, 20:145-150.
38. Biousse, V., D'Anglejan-Chatillon, J., Touboul, P.J. (1995) Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections: a series of 80 patients. *Stroke*, 26:235–239
39. Flis CM, Jager HR, Sidhu PS. (2007 Mar). Carotid and vertebral artery dissection: clinical aspect, imaging features and endovascular treatment. *Eur Radiol*, 17(3):820-34
40. Gottesman, F.R., Sharma, P., Robinson, A.K. (2012) Clinical characteristics of symptomatic vertebral artery dissection. *The Neurologist*, 18:245-254

41. Bradley, W.G., Daroff, R.B., Fenichel G.M., Jankovic, J. (2008) Neurology in clinical practise. (5. Baskı) (Cev. Tan, E., Özdmir, S.E.).Ankara:Veri yayıncılık s, 1182-1185)
42. Hosoya, T., Adachi, M., Yamaguchi, K.,Haku, T., Kayama, T., KATO, T. (1999). Clinical and neuroradiological features of intracranial vertebral artery dissection.Stroke, 30:1080-1090.
43. Ropper A.H., Brown RH.(2006).Adams and victor's principles of neurology. 8. Baskı. (cev.Emre M.). İstanbul:Güneş kitabevi. s, 705-706.
44. Metso, T.M., Metso, A.J., Helenius, J., Salanen, O., Porras, M., Kaste, M., Tatlisumak, T. (2007). Prognosis and Safety of Anticoagulation in Intracranial Artery Dissections in Adults. Stroke,38:1837-1842.
45. Kaya, D. (2011). Servikal arterlerin disseksiyonunda tanı ve tedavi. Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi, 17:1; 1-7.
46. Benninger, D., Georgiadis, D. Gandjour, J., Baumgartner, R. (2006) Accuracy of color duplex ultrasound diagnosis of spontaneous carotid dissection causing ischemia. Stroke, 37:377–381.
47. Alecu, C., Fortrat, J., Ducrocq, X. (2007) Duplex scanning diagnosis of internal carotid artery dissections. A case control study. Cerebrovasc Dis, 23:441–447.
48. Nebelsieck, J., Sengelhoff, C., Nassenstein, I. (2009). Sensitivity of neurovascular ultrasound for the detection of spontaneous cervical artery dissection. J Clin Neurosci, 16:79–82
49. Lu, C.J., Sun, Y., Jeng, J.S., Huang, K.M., Hwang, B.S., Lin, W.H., Chen, R.C., Yip, P.K. (2012). İmaging in the diagnosis and follow-up evaluation of vertebral artery dissection. J ultrasound Med, 19:263-270.
50. Bartels, E., Flugel, K.A. (1996) Evaluation extracranial vertebral artery dissection with duplex color-flow imaging. Stroke, 27(2):290-295.
51. Benninger DH, Georgiadis D, Gandjour J, Baumgartner RW.Accuracy of color duplex ultrasound diagnosis of spontaneous carotid dissection causing ischemia. Stroke 2006;37:377–381.
52. De Bray, J.M., Lhoste, P., Dubas, F. (1994). Ultrasonic features of extracranial carotid dissections: 47 cases studied by angiography. J Ultrasound Med, 13:659–664.

53. Kirsch, E., Kaim, A., Engelter, S. (1998). MR angiography in internal carotid artery dissection: improvement of diagnosis by selective demonstration of the intramural haematoma. *Neuroradiology*, 40:704–709.
54. Vertinsky, A., Schwartz, N., Fischbein, N. (2008). Comparison of multidetector CT angiography and MR imaging of cervical artery dissection. *Am J Neuroradiol*, 29:1753–1760.
55. Kitanaka, C., Tanaka, J., Kuwahara, M., Teraoka, A. (1994) Magnetic resonance imaging study of intracranial vertebrobasilar artery dissections. *Stroke*, 25(3):571-575.
56. Leclerc, X., Lukas, C., Godefroy, O. (1999) .Preliminary experience using contrast-enhanced MR angiography to assess vertebral artery structure for the follow up of suspected dissection. *Am J neuroradiol*, 20(8):1482-1490)
57. Rodallec, M.H., Marteau, V., Gerber, S., Desmottes, L., Zins, M. (2008) Craniocervikal Arterial Dissection: Spectrum of imaging Finding and Differential Diagnosis. *RadioGraphics*, 28:1711-1728.
58. Levy, C., Laissy, J.P., Raveau, V. (1994). Carotid and vertebral artery dissections: three dimensional time of flight MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology* , 190(1):97-103.
59. Minareci, Ö., Sencer, S., Aydın, K., Tolun, R. (2009) *Nöroradyoloji*. Öge A.E., Baykan, B. (Editörler). Çapa Nöroloji Kitabı. 2.baskı İstanbul: Nobel tıp kitabevi. s, 153-168.
60. Leclerc, X., Godefroy, O., Salhi, A. (1996) Helical CT for the diagnosis of extracranial internal carotid artery dissection. *Stroke*, 27:461–466.
61. Chen, C.J., Tseng, Y.C., Lee, T.H., Hsu, H.L., See, L.C. (2004) Multisection CT angiography compared with catheter angiography in diagnosis vertebral artery dissection. *Am J Neuroradiol*, 25(5):769-774.
62. Vertinsky, A.T., Schwartz, N.E., Fischbein, N.J. (2008) Comparison of multidetector CT angiography and MR imaging of cervical artery dissection. *Am J Neuroradiol*, 29(9):1753-1768.
63. Grossman, I.R., Yousem, D.M. (2009). *Bilinmesi gerekenler Nöroradyoloji*. (2. Baskı) (Cev. Gelal F ve Yünter N.) İzmir: Güven kitabevi ss, 24-27.
64. Shin, J.H., Suh, C.D., Choi, C.G., Lee, H.K. (2000) Vertebral Artery Dissection: Spectrum of Imaging Findings with Emphasis on Angiography and Correlation with Clinical Presentation. *RadioGraphics*, 20:1687-1696.

65. Krespi Y. Yeşilot N. (2011). Nörolojide labaratuvar incelemeleri. Öge A.E., Baykan, B. (Editörler). Çapa Nöroloji Kitabı. 2.baskı İstanbul:Nobel tıp kitabevi. ss, 164-166 .
66. Provenzale, J.M.(1995) Dissection of the internal carotid and vertebral arteries: imaging features. AJR Am J Roentgenol, 165:1099–1104.
67. Beletsky, V., Nadareishvili, Z., Lynch, J. (2003). Cervical arterial dissection: time for a therapeutic trial? Stroke, 34:2856–2860.
68. Lyrer, P., Engelter, S.T. (2011). Antithrombotic drugs for carotid artery dissection (Review), The Cochrane Library, Issue 4.
69. Georgiadis, D., Arnold M., Von Buedingen H.C. (2009). Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. Neurology, 72:1810–1815.
70. Engelter S.T., Brandt, T., Debette, S., Caso, V., Leys, D., Tatlisumak, T., Cyrer, P.A. (2007) CADISP group. Antiplatelets Versus Anticoagulation in Cervical Artery dissection. Stroke, 38: 2605-2611.
71. Georgiadis, D., Lanczik, O., Schwab, S. (2005). IV thrombolysis in patients with acute stroke due to spontaneous carotid dissection. Neurology, 64:1612-1614.
72. Engelter S.T., Rutgers, M.P., Hatz, F. (2009). Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. Stroke, 40:3772-3776.
73. Djouhri, H., Sullian, B., Levy, C., Bousson, V., Biousse, V.(2000). MR angiography for the lang-term follow-up of dissection aneurysms of internal carotid artery. AJR A M J, 174:1137-1140.
74. Gullion, B., Brunerau, I., Biousse, V., Levy, C., Bousser, M.G. (1999). Long-term follow-up of aneurysms developed during extracranial carotid artery dissection. Neurology, 53: 117-122.
75. Kadkhodayan, Y., Jeck, D.T., Moran, C.J. (2005). Angioplasty and stenting in carotid dissection with or without associated pseudoaneurysm. AJNR Am J Neuroradiol, 26:2328–35.)
76. Balkan, S., Ünal, A. (2009). Servikal ve intrakranial arter diseksiyonları. Balkan S. (Ed.). Serebrovasküler Hastalıklar (s. 341-355) .Ankara : Güneş kitapevi
77. Muller, B.T., Luther, B., Hort, W. (200). Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. J Vasc Surg, 31:980–988.

78. Schievink, W.I., Piepgras, D.G., McCaffrey, T.V. (1994). Surgical treatment of extracranial internal carotid artery dissecting aneurysms. *Neurosurgery*, 35:809–815.
79. Bray, J.M., Besnier –penisson, I., Dubas, F., Emile, J.(1997) Extracranial and intracranial vertebrobasilar dissection:diagnosis and prognosis.*Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 63:46-51.
80. Schievink, W.I., Mokri, B., O’Fallon, W.M. (1994) Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med*, 330(6):393-397.
81. Baracchini, C., Tonello, S., Meneghetti, G. (2010 Oct). Neurosonographic monitoring of 105 spontaneous cervical artery dissections: A prospective study. *Neurology*, 23;75(21):1866-1870.
82. Martin, J.J., Hausser, I., Busse, O., Brandt, T., Kloss, M. Engelter, S., Ginsbach, C.G. (2006) Familial Cervical Artery Dissections. *Stroke*,37: 2924-2929.
83. Metso AJ, Metso TM, Debette S, Dallongeville J, Lyrer PA, Pezzini A, Lichy C, Kloss M, Brandt T, Touzé E,Southerland AM, Worrall BB, Abboud S, del Zotto E, Leys D, Engelter S, Grond-Ginsbach C, Tatlisumak T;CADISP Group. (2012 Apr). Gender and cervical artery dissection. *Eur J Neurol.*, 19(4):594-602.
84. Cerrato P, Berardino M, Bottacchi E, Corso G, Lentini A, Basco G, et al. Vertebral artery dissection complicated by basilar artery occlusion successfully treated with intra-arterial thrombolysis: three case reports. *Neurol Sci.* 2008; 29: 51-5.
85. Putaala J, Metso TM, Metso AJ, Mäkelä E, Haapaniemi E, Salonen O, et al. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke.* 2009; 40: 2085-91.
86. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79: 1122-7.
87. Redekop, G.J. (2008). Extracranial carotid and vertebral artery dissection: a review. *Can J Neurol Sci.*, 35: 146-52.
88. Patel, R.R., Adam, R., Maldjian, C., Lincoln, C.M., Yuen, A., Arneja, A. (2012). Cervical carotid artery dissection: current review of diagnosis and treatment. *Cardiol Rev.*, 20: 145-152.
89. Mohan, I.V.(2013 Feb). Current Optimal Assessment and Management of Carotid and Vertebral Spontaneous and Traumatic Dissection. *Angiology.*

90. Dziewas, R., Konrad, C., Drager, B., Evers, S., Besselmann, M., Lüdemann, P., Kuhlenbaumer, G., Stögbauer, F., Ringelstein, E.B.(2003). Cervical artery dissection-clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol.*, 250: 1179-1184.
91. Schelfaut, D., Dhondt, E., De Raedt, S., Nieboer, K., Hubloue, I. (2012). Carotid artery dissection: three cases and a review of the literature. *Eur J Emerg Med*, 19: 181-187.
92. Yaghi, S., Maalouf, N., Keyrouz, S.G. (2012) Cervical artery dissection: risk factors, treatment, and outcome; a 5-year experience from a tertiary care center. *Int J Neurosci.*, 122(1): 40-44.
93. Park, K.W., Park, J.S., Hwang, S.C., Im, S.B., Shin, W.H., Kim, B.T. (2008). Vertebral artery dissection: natural history, clinical features and therapeutic considerations. *J Korean Neurosurg Soc.*, 44: 109-115.
94. Han, D.H., Kwon, O.K., Oh, C.W. (1998). Clinical characteristics of vertebrobasilar artery dissection. *Neurol Med Chir.*, 38 Suppl: 107-113.
95. Arnold, M., Bousser, M.G., Fahrni, G., Fischer, U., Georgiadis, D., Gandjour, J., Benninger, D., Sturzenegger, M., Mattle, H.P., Baumgartner, R.W. (2006). Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke*, 37: 2499-2503.
96. Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porras M, Hernesniemi J, Kaste M, Tatlisumak T.(2007 Jun). Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke*, 38(6):1837-42
97. Association between renin-angiotensin-aldosterone system genotypes and haplotypes and risk of ischemic stroke of atherosclerotic etiology. 2009 Jun Saidi S, Mallat SG, Almawi WY, Mahjoub T. *Acta Neurol Scand.* ;119(6):356-63
98. Görür A.(2006). Tıp 1 aort diseksiyonu ve anjiyotensin dönüştürücü converting enzim (ace) gen polimorfizmi (1/d). Uzmanlık Tezi. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
99. Flis CM, Jäger HR, Sidhu PS. (2007 Mar). Carotid and vertebral artery dissections: clinical aspects, imaging features and endovascular treatment. *Eur Radiol.*, 17(3):820-34.
100. Gardaner EJ, Simms MJ, Snustad DP. (1991)Principles of genetics.(8th ed.) Jonh Wiley, New York.

101. Boynes J, Dominiczak M.H.(1999). Medikal biochemistry ,Harcourt Brance and Company limeted,London, pp, 55-57.
102. Wright AF. (2005)Genetic Variation:Polymorphisms and mutation.MRC Human Genetics Unit, Edinburg UK
103. Risch NJ. (2000) Searching for genetic determinants in the new millennium. Nature, 405: 847-856.
104. Sefton BM.(2001) Overview of protein phosphorylation. Curr Protoc Cell Biol, Chapter 14: Unit14.1
105. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature, 409: 860-921
106. Boynes J, Dominiczak M.H. (1999). Medikal biochemistry ,Harcourt Brance and Company limeted,London. pp, 55-57.
107. Bedir A., Arik N., Adam B., Kilinc K., Gümüs T., Güner E. (1999). Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Activity in Turkish Patients with Essential Hypertension. American Journal of Hypertension, 12:1038-1043.
108. Eroglu Z. (2008). Association of the anjiotensinogen M235T and ACE I/D gene polymorphisms in Turkey type 2 diabetic patients with and without nephropaty.Journal of diabetes and its complications ,22;186-190
109. Sharma P. Meta-analysis of the ACE gene in ischaemic stroke.J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Feb;64(2):227-30.
110. Tao HM, Shao B, Chen GZ Meta-analysis of the ACE gene polymorphism in cerebral infarction.Can J Neurol Sci. 2009 Jan;36(1):20-5
111. Tao, H.M., Shao, B., Chen, G.Z. Meta-analysis of the ACE gene polymorphism in cerebral infarction. (2009 Jan).Can J Neurol Sci., 36(1):20-5.
112. Sipahi T, Güldiken B, Güldiken S, Ütündag S, Turgut N, Budak M, Canika S,Özkan H, Şener S. (2009). The Association of Gene Polymorphisms of the Angiotensin- Converting Enzyme and Angiotensin II Receptor Type 1 with Ischemic Stroke in Turkish Subjects of Trakya Region, Balkan Med J., 26: 1-8
113. Doi Y, Yoshinari M, Yoshizumi H, Ibayashi S, Wakisaka M, Fujishima M.Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in patients with thrombotic brain infarction. Atherosclerosis. 1997 Jul 25;132(2):145-50.

114. Tiret L, Blanc H, Ruidavets JB, Arveiler D, Luc G, Jeunemaitre X, Tichet J, Mallet C, Poirier O, Plouin PF, Cambien F. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study. *Projet d'Etude des Gènes de l'Hypertension Artérielle Sévère à modérée Essentielle. J Hypertens.* 1998 Jan;16(1):37-44.
115. Szolnoki Z, Somogyvári F, Kondacs A, Szabó M, Fodor L. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke. *J Neurol.* 2001 Sep;248(9):756-61.
116. Hassan A, Lansbury A, Catto AJ, Guthrie A, Spencer J, Craven C, Grant PJ, Bamford JM. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion genotype is associated with leukoaraiosis in lacunar syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Mar;72(3):343-6
117. Miris Dikmen, Hasan Veysi Günes, Irfan Degirmenci, Gazi Özdemir, Ayse Basaran. Are the angiotensin-converting enzyme gene and activity risk factors for stroke? *Arq. Neuro-Psiquiatr.* vol.64 no.2a São Paulo June 2006
118. Celiker G, Can U, Verdi H, Yazici AC, Ozbek N, Atac FB. Prevalence of thrombophilic mutations and ACE I/D polymorphism in Turkish ischemic stroke patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Jul-Aug;15(4):415-20. doi: 10.1177/1076029608315163. Epub 2008 Apr 2.
119. Zhizhong Zhang, Gelin Xu, Dezhi Liu, Xinying Fan, Wusheng Zhu, Xinfeng Liu. Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism Contributes to Ischemic Stroke Risk: A Meta-Analysis of 50 Case-Control Studies. *PLoS One.* 2012;7(10):e46495. doi: 10.1371/journal.pone.0046495. Epub 2012 Oct 1
120. Hamzi K, Tazzite A, Nadifi S. Large-scale meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: Five genes involving 152,797 individuals. *Indian J Hum Genet.* 2011 Sep;17(3):212-7. doi: 10.4103/0971-6866.92105.
121. Kalita J, Somarajan BI, Kumar B, Mittal B, Misra UK. A study of ACE and ADD1 polymorphism in ischemic and hemorrhagic stroke. *Clin Chim Acta.* 2011 Mar 18;412(7-8):642-6. doi: 10.1016/j.cca.2010.12.022. Epub 2010 Dec 29.
122. Slowik A, Turaj W, Dziedzic T, Haefele A, Pera J, Malecki MT, Glodzik-Sobanska L, Szermer P, Figlewicz DA, Szczudlik A. DD genotype of ACE gene is a risk factor for intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2004 Jul 27;63(2):359-61.

123. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms and risk of intracerebral hemorrhage: A meta-analysis, Huang Y, Li G, Lan H, Zhao G Y, Huang C, *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* March 11, 2013
124. Lovrecić L, Ristić S, Starčević-Cizmarević N, Jazbec SS, Šepčić J, Kapović M, Peterlin B. Angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphism and risk of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 374–377.
125. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme (ACE) in Parkinson's disease. Papapetropoulos S, Glynos K, Zhou Z, Orfanos SE, Mitsi G, Papapetropoulos A.
126. Large Meta-Analysis Establishes the ACE Insertion-Deletion Polymorphism as a Marker of Alzheimer's Disease: Donald J. Lehmann, Mario Cortina-Borja, Donald R. Warden, A. David Smith, Kristel Slegers, Jonathan A. Prince, Cornelia M. van Duijn, and Patrick G. Kehoe *American Journal of Epidemiology* 2005;162:305–317
127. Attilio Losito, Kamini Kalidas, Stefania Santoni, Luigi Ceccarelli and Steve Jeffery Polymorphism of renin-angiotensin system genes in dialysis patients—association with cerebrovascular disease. *Oxford Journals Medicine Nephrology Dialysis Transplantation* 2002 Volume 17, Issue 12:2184-2188
128. Brenner, D., Labreuche, J., Poirier, O., Cambien, F., Amarenco, P. (2005 July Volume 58). Renin-angiotensin-aldosterone system in brain infarction and vascular death *Annals of Neurology*, Issue 1, pages 131–138.
129. Nakase, T., Mizuno, T., Harada, S., Yamada, K., Nishimura, T., Ozasa, K., Watanabe, Y., Nagata, K. (2007 Oct). Angiotensinogen gene polymorphism as a risk factor for ischemic stroke. *J Clin Neurosci.* ;14(10):943-7.
130. van Rijn MJ, Bos MJ, Isaacs A, Yazdanpanah M, Arias-Vásquez A, Stricker BH, Klungel OH, Oostra BA, Koudstaal PJ, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, van Duijn CM. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Oct;78(10):1083-7. Epub 2007 Jan 12.
131. Saidi S, Mallat SG, Almawi WY, Mahjoub T. Association between renin-angiotensin-aldosterone system genotypes and haplotypes and risk of ischemic stroke of atherosclerotic etiology *Acta Neurol Scand.* 2009 Jun;119(6):356-63.

132. Wang B, Guo Q, Peng Y, Lu J, Singh B, Hua B. Association of AGT M235T and ACE I/D polymorphisms with the risk of ischemic stroke: meta-analysis in Han Chinese population. *J Neurol Sci.* 2012 Sep 15;320(1-2):79-84. doi: 10.1016/j.jns.2012.06.022. Epub 2012 Jul 15
133. Taylor A, Ezquerra M, Bagri G, Yip A, Goumidi L, Cottel D, Easton D, Evans JG, Xuereb J, Cairns NJ, Amouyel P, Chartier-Harlin MC, Brayne C, Rubinsztein DC Alzheimer disease is not associated with polymorphisms in the angiotensinogen and renin genes. *Am J Med Genet.* 2001 Dec 8;105(8):761-4.
134. Hladikova M, Vašků A, Stourač P, Benešová Y, Bednařík J Two frequent polymorphisms of angiotensinogen and their association with multiple sclerosis progression rate. *J Neurol Sci.* 2011 Apr 15;303(1-2):31-4. doi: 10.1016/j.jns.2011.01.020. Epub 2011 Feb 12.
135. Schievink WI, Mokri B, Piegras DG, Kuiper JD. Recurrent spontaneous arterial dissections: risk in familial versus nonfamilial disease. *Stroke* 1996;27(4):622-4.
136. X Jeunemaitre, I Inoue, C Williams, A Charru, J Tichet, M Powers, A M Sharma, A P Gimenez-Roqueplo, A Hata, P Corvol, and J M Lalouel Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension. *Am J Hum Genet.* 1997 June; 60(6): 1448–1460
137. Boynes J, Dominiczak M.H. (1999). *Medikal biochemistry* ,Harcourt Brance and Company limeted,London. pp, 55-57.
138. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens.* 2006 Jun;24(6):983-91.
139. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011 Dec;12(4):510-5. doi: 10.1177/1470320310391333. Epub 2011 Mar 18.
140. Gender association of the angiotensin-converting enzyme gene with ischaemic stroke.
141. Markoula S, Giannopoulos S, Kostoulas C, Tatsioni A, Bouba I, Maranis S, Georgiou I, Kyritsis AP
142. Markoula S, Giannopoulos S, Kostoulas C, Tatsioni A, Bouba I, Maranis S, Georgiou I, Kyritsis AP Gender association of the angiotensin-converting enzyme gene with ischaemic stroke. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011 Dec;12(4):510-5

143. Göncü,T, Yavuz Ş, Çekirdekçi A, Karaca, I Özercan İ. Vasküler İnfüri Sonrası Oluşan İntimal Hiperplazi Üzerine Perindoprilin Etkisi Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi Nisan 2001:9(2) :109-114
144. Ohkuma H, Suzuki S, Fujita S, Nakamura W.Role of a decreased expression of the local renin-angiotensin system in the etiology of cerebral aneurysms. Circulation. 2003 Aug 19;108(7):785-7. Epub 2003 Aug 11.

10. EKLER

EK 1:Hasta Kayıt Dosyası

1.Demografik bilgiler

1.1. Hastanın adı -soyadı:

1.2. Protokol no:

1.3. Yatış tarihi:

1.4. Çıkış tarihi:

1.5. Cinsiyeti:

kadın erkek

1.6. Doğum tarihi:

1.7. Doğum yeri:

1.8. Adres:

1.9. Telefon 1:

1.10. Telefon 2:

2. Diseksiyonun klinik bulguları ile ilgili bilgiler:

2.1. İnme iskemik hemorajik

2.2. TIA

2.3.Lokal semptomlar

3. Diseksiyonun radyolojik lokalizasyonunu:

- Sağ İCA ekstrakraniyal
- Sağ İCA intrakraniyal
- Sol İCA ekstrakaranyal
- Sol İCA intrakranyal
- Sağ VA ekstrakaranyal
- Sağ VA intrakranyal
- Sol VA ekstrakaranyal
- Sol VA intrakranyal
- Baziller arter
- Diğer arterlerden biri**

4. Diseksiyonun natürü

- Spontan
- Minör travma

5. Risk faktörleri ile ilgili bilgiler:

5.1. Hipertansiyon:

5.1.1. Yüksek tansiyonu var mı?

Kriter: inme öncesi medikal takiplerinde hipertansiyonu olduğu söylenmiş mi?

- Evet Hayır Belirsiz

5.1.2. HTA için ilaç kullanıyor mu?

- Evet Hayır Belirsiz

5.1.3. Hasta klinikte hipertansiyon tanısı alıyor mu?

- Evet Hayır Belirsiz

5.2.Diabet:

5.2.1. Bilinen diabeti var mı?

Kriter: inme öncesi medikal takiplerinde şeker hastalığı olduğu söylenmiş mi?

- Evet Hayır Belirsiz

5.2.2. Bilinen diabeti var ise tedavi ediliyor mu?

- Evet Hayır Belirsiz

5.2.3. Hasta yatış sırasında diabet tanısı alıyor mu?

- Evet Hayır Belirsiz

5.3. Hiperlipidemi:

5.3.1. Bilinen hiperlipidemisi var mı?

Kriter: inme öncesi medikal takiplerinde hiperlipidemisi olduğu söylenmiş mi?

- Evet Hayır Belirsiz

5.3.2. Bilinen hiperlipidemisi varsa tedavi alıyor mu?

- Evet Hayır Belirsiz

5.3.3. Yatış sonrasında hiperlipidemi tanısı alıyor mu?

- Evet Hayır Belirsiz

5.4. Sigara kullanımı:

6. Diseksiyon için risk faktörü olduğu bilinen ilaç kullanımı öyküsü, hastalık ve/veya durumları var mı?

- Migren
- Hiperhomosistinemi
- Fibromusküler displazi (DSA ile tanı konulmuşsa)
- Oral kontraseptif kullanımı
- Postmenopazal dönemde hormon replasman tedavisi
- Ailede diseksiyon hikayesi
- Gebelik
- Ehlers-Danlos sendromu
- Marfan sendromu
- Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
- Osteogenezis imperfekta tip 1
- Alfa 1 antitripsin eksikliği

7. Diseksiyonun hangi radyolojik yöntemle tanımlandığı:

- Dopler USG
- BTA
- DSA
- BTA + DSA
- Yağ baskılı MR
- MRA

8. Çıkış durumu:

8.1. Hastahannede kaç gün yattı?

8.2. Hastanede ölüm olmuşsa nedeni nedir?

- Nörolojik nedenli ölüm
- İnmeye bağlı sistemik komplikasyonlar
- Tekrarlayan inmeye bağlı (iskemik,hemorajik veya belirlenemeyen)
- Kalb nedenli ölüm
- Diğer Belirt: