

# Radyoterapi ve İnme

Mert SAYNAK, Vuslat Y. ÇALOĞLU, Ruşen C. ALAS, Murat ÇALOĞLU, Cem UZAL

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ABD , EDİRNE

## ÖZET

Kanser hastalarında serebrovasküler bozukluklar sık ortaya çıkmaktadır. Kanser tedavisi de inme riskini arttırabilmektedir. Radyasyonun sebep olduğu karotis hasarı ciddi ve hayatı tehdit eden sonuçlar oluşturabilir ve hayat kalitesini bozabilir. Radyasyona bağlı damar hastalığının arter duvarında endotelial hücre hasarı, subintimal fibrozis ve hipertrofi, elastik membranda incelmeye ve parçalanma ve kas tabakasında fibrozis ve kalınlaşmayı içeren öncül aterosklerotik değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. Son dönemde bildirilen çalışmaların sonuçları modern teknikler kullanılarak uygulanan supraklavikuler bölge radyoterapisinin iskemik inme riskini arttırmadığını göstermiştir. Radyoterapinin karotisteki geç etkilerine bağlı olarak klinik bulguların ortaya çıkması yıllar sürebilir. Hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi ve şişmanlık radyasyona bağlı karotis hasarının ciddiyetini arttırabilmektedir. Bu faktörler kontrol altına alınarak karotis stenozu durdurulabilir ya da yavaşlatılabilir. Perkütan transluminal anjiyoplasti, karotis endarterektomisi ve by-pass cerrahisi tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Baş-boyun kanseri, Radyoterapi komplikasyonları, Karotis darlığı, Serebrovasküler bozukluklar, İnme

## ABSTRACT

### Radiotherapy and Stroke

Cerebrovascular disease is common in cancer patients. Treatment of cancer including chemotherapy, surgery, radiotherapy and hormone therapy may also increase the risk of stroke. The consequences of radiation induced carotid injury can be severe and lifethreatening and have significant impact on the quality of life of patients. Radiation-induced vascular disease is believed to be a result of premature atherosclerotic changes in the arterial wall, including endothelial cell damage, subintimal fibrosis and hypertrophy, thinning and fragmentation of the elastic membrane, and thickening and fibrosis of the muscularis. The results of recent studies showed that in patients with breast cancer supraclavicular radiotherapy wasn't associated with elevated risk of ischemic stroke with modern radiotherapy techniques. The long-term sequelae of radiation exposure of the carotid arteries may take years to manifest clinically. Hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and obesity are known to exacerbate the severity of carotid radiation injury. Effective management of these modifiable factors can halt or slow the development of carotid stenosis. Therapeutic options consist of percutaneous transluminal angioplasty, carotid endarterectomy, and bypass surgery.

**Key Words:** Head and neck cancer, Radiotherapy after-complications, Carotid stenosis, Cerebrovascular disorders, Stroke

## GİRİŞ

Serebrovasküler hastalık kanser hastalarında metastazdan sonra en sık görülen merkezi sinir sistemi patolojisidir. Kanserli hastaların yaklaşık %15'inde serebrovasküler hastalık ortaya çıkmaktadır (1).

En klasik ve ağır klinik tablosu bazen komanın da eşlik edebileceği hemiplejidir. En hafif klinik tabloda ise dikkat çekmeyecek ve tıbbi ilgi istenmeyecek kadar belirsiz nörolojik bozukluklar vardır. Serebrovasküler hastalık başlıca iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana başlık altında değerlendirilebilir.

Kanser hastaları, malignitelerinin direkt ya da indirekt etkileri nedeniyle inme riski altındadır. Kanser özel inme mekanizmaları tümör tarafından beyin damarlarının basısı ya da tıkanması, kanama ve tromboza yol açan koagülopati ve tedaviye bağlı aterosklerozdur (2). Bazı tümörler serebrovasküler komplikasyonlar için yüksek risk taşımaktadır. Nadir olarak, serebro-vasküler hastalık kanserin ilk bulgusu olabilir (3).

Kanser tedavisi serebrovasküler hastalık gelişimini provoke edebilmektedir. Bununla birlikte, inmeye tümörün kendisinin mi yoksa kanser tedavisinin mi sebep olduğunu belirlemek zordur. Kanser tedavisinin, pıhtılaşma sistemini düşük düzeyde aktive ederek sistemik arter ve venlerde olduğu gibi, serebral arter ve venlerde de tromboza sebep olabileceği düşünülmektedir. Baş-boyun bölgesinin epitelyal tümörleri ya da lenfomalarının tedavisi için uygulanan radyoterapi (RT), geç dönemde karotiste darlık ya da tıkanmaya sebep olarak inmeye yol açabilmektedir (4).

### İnme Mekanizması ve Risk Faktörleri

Klinik çalışmalar, kanser hastalarında inme sebeplerinin %14.5-20'sinin aterosklerozla bağlı olduğunu göstermektedir. Otopsi çalışmalarında ise aterosklerozun kanser hastalarında beyin infarktlarının en sık sebebi olduğu, fakat infarktların büyük kısmının klinik bulgu oluşturmadığı görülmüştür.

Baş-boyun epitelyal tümörlerinde ya da lenfomada uygulanan radyoterapi karotis arterinde geç aterosklerozla sebep olabilir. Radyoterapiye bağlı karotis hasarı ciddi ve hayatı tehdit eden bir durumdur ve hayat kalitesi üzerine olumsuz etkileri vardır.

Radyoterapiyi takiben dekadlar sonra, tedavi alanı içindeki servikal ve serebral damarlarda hızlanan aterosleroza bağlı olarak beyinde infarktlar ortaya çıkabilmektedir (5,6). Karotisteki darlık ve tıkanıklıkların tipik olarak radyoterapi alanı içinde olduğu ve aterosklerozun radyasyon alanı dışındaki bölgelere göre daha yaygın olduğu belirlenmiştir (7).

Damar duvarında radyasyonun neden olduğu inflammatuar reaksiyon, endotel hücreleri, sitokinler ve büyüme faktörlerinin dahil olduğu olaylar zincirini tetiklemekte ve damar duvarında bir takım değişikliklere sebep olmaktadır (8). Damar endotelindeki hasar, damar geçirgenliğinde ve trombositlerin endotel yüzeyine yapışmasında artışa yol açmaktadır. Monositler damar duvarına invaze olur ve makrofajlara farklılaşırlar. Trombositler ve vasküler hücreler düz kas hücresi proliferasyonu ve göçünde rol oynayan trombosit derive eden büyüme faktörü ve temel fibroblast büyüme faktörünü salgırlar. Düz kas hücreleri medya tabakasında proliferere olur ve intima göç ederler. İntima tabakasında proliferasyon devam etmekte ve bunu hücre dışı sıvının yer değiştirmesi takip etmektedir. Sonuçta intima tabakası kalınlaşır. Damar duvarındaki makrofajlar düşük yoğunluklu lipoproteinleri içerisine alarak köpük hücrelerine dönüşmektedirler. Köpük hücreleri, T hücreleri ve kas hücreleri yağ izleri oluşturur. Bu olaylar arter duvarının kalınlaşması, plak oluşumu, tromboz ve kan akımının bozulması ya da arterin tıkanmasına sebep olabilmektedir (9).

Karotis stenozunun ana sekeli geçici iskemik atak, iskemik inmeler ve amorozis fugaksdır (10). Moritz ve ark. baş-boyun kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda karotis darlığı sıklığını araştırmışlardır. Radyoterapi uygulanan hasta grubunda %30, radyoterapi uygulanmayan hasta grubunda ise %5.6 oranında ciddi darlık ortaya çıktığı belirlenmiştir (11).

Uzun dönem vasküler komplikasyonlar, ısılanan damarlardaki hızlanan aterosklerozla bağlı olarak ortaya çıkmakta ve bu durum vasküler stenoz ve tromboemboli riskini arttırmaktadır. Cheng ve ark.'nın baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda karotidis duplex USG ile değerlendirildiği çalışmasında, ısılanan karotiste stenozun daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir (12).

Ortalama intima-media kalınlığı karotis darlığının derecesi ile ilişkilidir. Muzaffer ve ark. prospektif çalışmalarında baş-boyun radyoterapisi uygulanan 36 hastayı yüksek çözünürlüklü ultrason ile takip etmişlerdir. Radyoterapiden önce ve radyoterapiden sonra 1. ve 2. yılda ön duvar intima-media kalınlığı ve plakların boyutu ölçülmüştür. Epidemiyolojik serilerle yapılan karşılaştırmada, radyoterapiden 1 yıl sonra intima-media kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı artış belirlenmiştir ( $p<0.001$ ) (13).

Supraklavikuler fossa karotisin proksimal bölümünü içermektedir ve özellikle lenf nodu tutulumu olan meme kanseri tanılı hastaların tedavisinde radyoterapi sahası içinde bulunmaktadır. Bu sebeple, meme kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalardaki inme riskini araştıran çalışmalar planlanmıştır. Bu çalışmaları değerlendiren bir metaanalizde erken evre meme kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda tedaviden 10 yıl sonra anlamlı vasküler mortalite artışı saptanmıştır (14). Bununla birlikte son dönemde yapılan çalışmaların sonuçları, meme kanserinde supraklavikuler radyoterapi uygulaması ve serebrovasküler hastalık oluşumu arasında koroner arter hastalığı, hipertansiyon, yaş gibi risk faktörleri de dikkate alındığında anlamlı ilişki olmadığını göstermektedir (15,16).

Baş-boyun tümörlü hastalarda, cerrahi uygulanması karotis arter patolojisine katkıda bulunabilir (17). Radyoterapinin uygulandığı yaş da önemli olabilir. Çocuklarda serebral damarlar beyin ışınlamasından etkilenebilir ve bu durum darlık veya tıkanmaya yol açabilir. Çalışmaların sonuçları radyoterapi ile ilk semptom arasındaki sürenin 6 ay ile 20 yıl arasında değiştiğini göstermektedir (18). Hancock ve ark. Hodgkin Hastalığı nedeniyle radyoterapi uygulanan 20 yaşındaki hastalarda mediastinal radyoterapi ardından kardiyovasküler komplikasyon riskinin 50 yaşın üzerindeki hastalara göre anlamlı oranda arttığını bildirmişlerdir (19).

Hiperkolesterolemi de, RT ardından arteriyel darlık gelişiminde rol oynayabilir. Silerberg ve ark., hiperkolesteroleminin radyoterapinin aterosklerozu hızlandıran etkisine olumsuz yönde katkı yaptığını göstermişlerdir (20).

Graus ve ark. servikal arterlerde hasar oluşturan en düşük radyoterapi dozunun 40 Gy olduğunu bildirmişlerdir (21). Chung ve ark. radyoterapi ardından

MR incelemeleriyle karotis darlığının derecesini değerlendirmişler ve 60 Gy'den sonra doz-etki ilişkisi olmadığını belirlemişlerdir (22).

İnme, yelek (mantle) tarzı ışınlamalardan sonra gelişen kapak hastalıkları nedeniyle ortaya çıkan kardiyemboli nedeniyle de olabilir. Kalpte radyoterapiye bağlı duvar hareket bozuklukları ve/veya kapak problemleri ortaya çıkabilir. Hull ve ark. Hodgkin Hastalığı tanılı 415 hastayı değerlendirmişler ve tedavi ardından medyan 22 yıl sonra %6,4 oranında kapak hastalığı bildirmişlerdir. Kapak lezyonları daha çok sol tarafta ortaya çıkmış ve darlık yetersizliğe göre daha sık ortaya çıkmıştır (23).

## KLİNİK BULGULAR

Cheng ve ark. nazofarinks kanseri nedeniyle RT uygulanan hastalarda karotis darlığı %70'ten fazla ise iskemik atak ya da inme oluşum riskinin %67 olduğunu bildirmişlerdir (24). Lam ve ark. ise %50'den fazla karotis darlığı olan 24 hastanın 9'unda geçici iskemik atak, amarozis fugaks ya da inme ortaya çıktığını belirlemişlerdir. 7 hastada ise karotid bruit (stenoz sesi) ortaya çıkmıştır (25). Dorresteijn ve ark. da 60 yaşından küçük radyoterapi uygulanmış hastalarda iskemik inme riskinin genel popülasyona göre anlamlı oranda arttığını göstermişlerdir (relatif risk 5,6). İnme tedaviden sonra medyan 10,9 yıl ortaya çıkmıştır (6). Risk 60 yaşın üzerindeki insanlara göre bile daha yüksek bulunmuştur. Bowers ve grubunun Hodgkin Hastalığı nedeniyle RT uygulanan hastaların değerlendirildiği çalışmasında ise inmenin başlamasına kadar geçen süre 17,5 yıl olarak belirlenmiştir (7). Daha yaşlı olan baş-boyun kanserli hasta grubunda radyoterapiden önce ateroskleroz süreci başlamıştır. Ayrıca baş-boyun kanserlerinde (60-70 Gy), Hodgkin Hastalığı'na (median 40 Gy) göre daha yüksek RT dozları uygulanmasının bu süreyi azalttığı düşünülmektedir.

Radyoterapiye bağlı karotis darlığı ortaya çıkan hastalarda amarozis fugaks (geçici tek taraflı görme kaybı) atakları bildirilmiştir. Baş-boyun ışınlamalarında bu semptomun ortaya çıkabileceği ve bunun iskemik inme riskini arttırdığı bilinmelidir (26).

Nazofarinks ve paranazal sinüs kanserlerinin tedavisi için uygulanan radyoterapiye bağlı olarak kognitif fonksiyonlarda azalma olabileceğini gösteren

çalışmalar vardır. Kognitif fonksiyonlarda bozulmanın temporal lobun hasarına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, literatürde karotis darlığının kognitif fonksiyonlarda bozulmaya sebep olan önemli bir faktör olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (27,28).

## TANI

Kan sayımı ve pıhtılaşma testleri pıhtılaşma bozukluklarını ortaya çıkarmak için faydalı olabilir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme beyindeki infarkt ya da kanamayı gösterebilir. Ultrasonografi, konvansiyonel anjiyografi, bilgisayarlı tomografi anjiyografi ya da manyetik rezonans anjiyografi karotisin değerlendirilmesi için faydalı yöntemlerdir (29,30).

## TEDAVİ

Radyoterapiye bağlı karotis darlığının tedavisi semptomların varlığı ve darlığın derecesine göre planlanmaktadır. Sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, obezite ve yüksek kolesterol seviyesinin plak oluşumu ve inme gelişimine etkisi bilinmektedir. Obez hastaların kilo vermesi ve düzenli egzersiz karotis hastalığının ilerlemesine engel olabilir (31,32,33). Statin tedavisi ile plaklarda gerileme sağlanabileceği ve böylece karotisteki daralmanın durdurulabileceği bildirilmiştir (34). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımının, karotis intima-media kalınlığını azalttığı belirlenmiştir (35,36).

Ciddi karotis darlığı olan ya da semptom gelişen hastalara karotis endarterektomisi ya da karotis anjiyoplastisi ve stent uygulanması gerekebilir. Karotis darlığı %70'ten fazla olan semptom gelişmiş hastalarda karotis endarterektomisinin faydalı olduğu gösterilmiştir (37,38).

Boyun ışınlanması yapılmış hastalarda endarterektomi, cerrahi uygulanacak bölgedeki değişiklikler nedeniyle zor olabilir (39,40). Kutanoz dokulardaki fibrozis ve normal fasyal planların tıkanması bu değişiklikler arasındadır. Bu nedenle bazı cerrahlar, tedavide perkutan endoluminal anjiyoplasti ve stent uygulamasını önermektedir (41,42). Bununla birlikte yapılan çok sayıdaki çalışma, konvansiyonel cerrahi tedavi ile kısa ve uzun dönem sonuçların oldukça iyi olduğunu göstermektedir (43). Bu sonuç-

ların ışınlanmamış karotis aterosklerozundaki sonuçlarla karşılaştırılabilir olduğu bildirilmektedir.

## SONUÇ

Serebrovasküler komplikasyonlar kanser hastalarında merkezi sinir sistemi lezyonlarının metastazdan sonraki en sık nedenidir. Kanser hastalarında sık görülen pıhtılaşma bozuklukları serebrovasküler hastalığa sebep olabilir. Özellikle akciğer ya da kalpteki primer ya da metastatik tümörlerden kaynaklanan emboliler kanser hastalarında iskemik inmeye sebep olabilmektedir. Kanser hastalarında sık görülen koagülasyon bozuklukları kanama ya da tromboza neden olabilir. Kanser tedavisi de serebrovasküler bozukluklara sebep olabilmektedir.

Boyun ışınlamalarında ateroskleroz sürecinin hızlanması darlık ya da tıkanmaya yol açabilmekte ve bu hastalarda inme riski artmaktadır. Hipertansiyon, sigara kullanımı ve şişmanlık bu riski arttırmaktadır. Radyoterapiye bağlı vasküler hastalığın arteriyel duvardaki endotelial hücre hasarı, subintimal fibrozis ve hipertrofi, elastik membranın incilmesi ve parçalanması ve kas tabakasındaki aterosklerotik değişikliklere bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Klinisyenler yalnızca kansere bağlı problemlerle değil aynı zamanda tedaviden kaynaklanan komplikasyonlarla da karşı karşıyadır. Tedaviye bağlı serebrovasküler bozukluklar, kanser hastalarında hayat kalitesini ve sağkalımı etkilemektedir. Bu nedenle, kanser tedavisi, tedavi esnasında ve takipte tedaviye bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonlar dikkate alınarak planlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Haller S, Lyrer P. Malignancy and stroke. *Semin Cerebrovasc Dis Stroke* 5:47-54, 2005
2. Chaturvedi S, Ansell J, Recht L. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? *Stroke* 25: 1215-1218, 1994.
3. Borowski A, Ghodsizad A, Gams E. Stroke as a first manifestation of ovarian cancer. *J Neurooncol* 71(3): 267-269, 2005.
4. Olubunmi KA. Neck irradiation, carotid injury and its consequences. *Oral Oncology* 40: 872-878, 2004.

5. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 693-698, 1999.
6. Dorresteijn LDA, Kappelle AC, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 20: 282-288, 2002.
7. Bowers DC, McNeil DE, Liu Y, Yasui Y, et al. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's Disease: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 23: 6508-6515, 2005.
8. Kallfass E, Kramling HJ, Schultz-Hector S. Early inflammatory reaction of the rabbit coeliac artery wall after combined intraoperative (IORT) and external (ERT) irradiation. *Radiother Oncol* 39: 167-178, 1996.
9. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis. American Heart Association. *Circulation* 89: 2462-2478, 1994.
10. Murros KE, Toole JF. The effect of radiation on carotid arteries: A review article. *Arch Neurol* 46: 449-455, 1989.
11. Moritz MW, Higgins RF, Jacobs JR. Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Surg* 125: 1181-1183, 1990.
12. Cheng SWK, Ting AC, Ho P, Wu LL. Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation. *J Vasc Surg* 39: 409-415, 2004.
13. Muzaffar K, Collins SL, Labropoulos N, Baker WH. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope* 110: 1811-1814, 2000.
14. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials—Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 355: 1757-1770, 2000.
15. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, et al. Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 24: 2779-2785, 2006.
16. Woodward WA, Giordano SH, Duan Z, et al. Supraclavicular radiation for breast cancer does not increase the 10-year risk of stroke. *Cancer* 106: 2556-2562, 2006.
17. Nosan DK, Gomez CR, Maves MD. Perioperative stroke in patients undergoing head and neck surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102: 717-723, 1993.
18. Chung TS, Yousem DM, Lexa FJ, Markiewicz DA. MRI of carotid angiopathy after therapeutic radiation. *J Comput Assist Tomogr* 18: 533-538, 1994.
19. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 270: 1949-1955, 1993.
20. Silverberg GD, Britt RH, Goffinet DR. Radiation-induced carotid artery disease. *Cancer* 41: 130-137, 1978.
21. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 64: 16-35, 1985.
22. Chung TS, Yousem DM, Lexa FJ, Markiewicz DA. MRI of carotid angiopathy after therapeutic radiation. *J Comput Assist Tomogr* 18: 533-538, 1994.
23. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 290: 2831-2837, 2003.
24. Rogers LR, Cho ES, Kempin S, Posner JB. Cerebral infarction from nonbacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med* 83: 746-756, 1987.
25. Lam WW, Yuen HY, Wong KS, et al. Clinically underdetected asymptomatic and symptomatic carotid stenosis as a late complication of radiotherapy in Chinese nasopharyngeal carcinoma patients. *Head Neck* 23: 780-784, 2001.
26. Benavente O, Eliasziw M, Streifler JY, et al. Prognosis after transient monocular blindness associated with carotid artery stenosis. *New Engl J Med* 345: 1084-1090, 2001.
27. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal memory system. *Science* 253: 1380-1386, 1991.
28. Pappas BA, de la Torre JC, Davidson CM, et al. Chronic reduction of cerebral blood flow in the adult rat: Late emerging CAI cell loss and memory dysfunction. *Brain Res* 708: 50-58, 1996.
29. Goddard AJ, Mendelow AD, Birchall D. Computed tomography angiography in the investigation of carotid stenosis. *Clin Radiol* 56: 523-34, 2001.
30. Fayad ZA, Fuster V, Mikolaon K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for non invasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation* 106(15): 2026-2034, 2002.



31. Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity and the prevention of stroke. *J Cardiovasc Risk* 6: 213-216, 1999.
32. Kuller LH. Epidemiology and prevention of stroke, now and in the future. *Epidemiol Rev* 22: 14-17, 2000.
33. Di Masio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: An overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 10: 85-92, 2000.
34. Parnetti L, Caso V, Lanari A, et al. Stroke prevention and statin treatment. *Clinical and Experimental Hypertension* 28: 335-344, 2006.
35. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: A randomized controlled clinical trial. *Ann Int Med* 124: 548-556, 1996.
36. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotension-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *New Engl J Med* 342:145-153, 2000.
37. Fayad ZA, Fuster V, Mikolaon K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for non invasive coronary angiography and plaque imaging: Current and potential future concepts. *Circulation* 106(15):2026-2034, 2002.
38. Executive Committee for The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273: 1421-1428, 1995.
39. Atkinson JLD, Sundt TM, Dale AJD, et al. Radiation-associated atheromatous disease of the cervical carotid artery: A report of seven cases and review of the literature. *Neurosurgery* 24: 171-178, 1989.
40. Hassen-Khodja R, Sala F, Declémy S, et al. Surgical management of atherosclerotic carotid artery stenosis after cranial radiation therapy. *Ann Vasc Surg* 14: 608-611, 2000.
41. Melliére D, Becquemin JP, Berrahal D, et al. Management of radiation-induced occlusive arterial disease: A reassessment. *J Cardiovasc Surg* 38: 261-269, 1997.
42. Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ, et al. Carotid stenting: Current status. Future prospects. *Indian Heart J.* 53: 445-450, 2001.
43. Kashyap VS, Moore WS, Quinones-Baldrich WJ. Carotid artery repair for radiation-associated atherosclerosis is a safe and durable procedure. *J Vasc Surg* 29: 90-99, 1999.

#### **Yazışma Adresi**

Dr. Mert SAYNAK

Alparslan Yalkın Caddesi

Çağlayan Apartmanı

B Blok Daire: 6

EDİRNE

Tel: (0.284) 236 17 78

Faks: (0.284) 236 10 74

e-mail: mertsaynak@yahoo.com