

# Semptomatik ve Aseptomatik Hastalarda Karotid Arter Aterom Plak İçeriğinin Karşılaştırılması

## Comparison of Contents of Atherosclerotic Carotid Artery Plaques from Symptomatic and Asymptomatic Patients

Dr. Mete Burak ÖZDEMİR,<sup>a</sup>  
Dr. Caner ARSLAN,<sup>b</sup>  
Dr. Adnan Taner KURDAL,<sup>a</sup>  
Dr. Mine DEMİRBAŞ,<sup>a</sup>  
Dr. Pınar ATUKEREN,<sup>c</sup>  
Dr. Ahmet Kürşat BOZKURT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi AD,  
<sup>b</sup>Biyokimya AD,  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
<sup>c</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,  
TDV 29 Mayıs Hastanesi, İSTANBUL

*Bu çalışma XIII. Ulusal Vasküler Cerrahi Kongresi (Antalya, 2007)'nde sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Caner ARSLAN  
TDV 29 Mayıs Hastanesi,  
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,  
İSTANBUL  
canerkvc@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Semptomatik ve aseptomatik karotid arter stenozlu hastalara ait endarterektomi plaklarında homosistein, von Willebrand faktörü (vWF), fibrin ve C-reaktif protein (CRP) değerleri ölçülerek gruplar arasında fark olup olmadığı irdelendi. **Gereç ve Yöntemler:** Karotis endarterektomisi yapılan, yaşları 54 ile 77 arasında değişen (ort. 64,16) 23'ü erkek 13'ü kadın, 20'si semptomatik, 16'sı aseptomatik toplam 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Karotid arter aterom plakları supernatant haline getirildikten sonra alınan numunelerden homosistein, fibrin, vWF, CRP değerleri ölçüldü. İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 10.0 programı kullanıldı.  $P < 0,05$  anlamlılık sınırı kabul edildi. **Bulgular:** Homosistein semptomatik hastalarda  $4,036 \pm 1,19$   $\mu\text{mol/L}$ , aseptomatiklerde ise  $3,647 \pm 0,772$   $\mu\text{mol/L}$  bulundu ( $p=0,519$ ). Fibrin düzeyleri semptomatik gurupta  $227,54 \pm 38,81$  mg/dl, aseptomatiklerde  $188,26 \pm 5,93$  mg/dl bulundu ( $p < 0,001$ ). vWF semptomatik gurupta  $59,33 \pm 9,13$ , aseptomatiklerde  $42,83 \pm 5,33$  bulundu ( $p < 0,001$ ). CRP semptomatik gurupta  $0,33 \pm 0,13$  mg/dl, aseptomatiklerde  $0,26 \pm 0,091$  mg/dl bulundu ( $p=0,033$ ). Homosistein dışında diğer parametrelerde ki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi. **Sonuç:** Çalışmamızda plak homosisteinin semptomatoloji ile bağlantısı görülmedi. Plaklardaki fibrin, kritik stenoz yaratabilen veya plak bütünlüğünü bozarak mikroembolilere yol açabilen hemoraji ile artmaktadır. Rüptüre plaklarda endotel hasarı gelişir. Yüksek CRP daha aktif anstabil ve inmeye yatkın plaklarla ilgilidir. Bu bilgilerle uyumlu olarak da fibrin, vWF, CRP düzeyleri semptomatik gurupta yüksek bulundu. Bahsedilen faktörlerin modifiye edilmesi hastalığın seyrini değiştirebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Karotid arter stenozu, homosistein, vWF, fibrin, CRP

**ABSTRACT Objective:** Homocystein, von Willebrand factor (vWF), fibrin and C-reactive protein (CRP) values were measured in carotid artery plaques from symptomatic and asymptomatic patients with carotid stenosis. The values were evaluated between groups. **Material and Methods:** 36 patients who underwent carotid endarterectomy, aged 54 to 77 (mean age: 64.16, 23 male, 13 female) were included in the study. 20 of them were symptomatic, 16 asymptomatic. Homocystein, fibrin, vWF, CRP were measured from samples taken from carotid plaques converted into supernatant. SPSS for Windows 10.0 programme was used for statistical analysis. P value less than 0.05 was accepted significant. **Results:** Homocystein value in symptomatic patients was  $4.036 \pm 1.19$   $\mu\text{mol/L}$ , in asymptomatic patients, was  $3.647 \pm 0.772$   $\mu\text{mol/L}$  ( $p=0.519$ ). Fibrin value in symptomatic patients was  $227.54 \pm 38.81$  mg/dl, in asymptomatic patients, was  $188.26 \pm 5.93$  mg/dl ( $p < 0.001$ ). vWF in symptomatic group was  $59.33 \pm 9.13\%$ , in asymptomatics, was  $42.83 \pm 5.33\%$  ( $p < 0.001$ ). CRP in symptomatic group was  $0.33 \pm 0.13$  mg/dl, in asymptomatics, was  $0.26 \pm 0.091$  mg/dl ( $p=0.033$ ). Differences in parameters, except for homocystein, were statistically significant. **Conclusion:** There was no relation between homocystein level an symptomatology. Amount of fibrin in the carotid artery atherosclerotic plaques increases with hemorrhage that may cause critical stenosis and disrupt plaque and so cause microemboli. Modification of the mentioned factors can change the progress of the disease.

**Key Words:** Carotid artery stenosis, homosistein, vWF, Fibrin, CRP

**K**arotid arterin aterosklerotik tutulumuna bağlı inme kardiovasküler ölüm sebepleri arasında 2. sırada yer almakta ve bıraktığı sekelle aile ve topluma sosyoekonomik ağır bir yük getirmektedir.<sup>1</sup> Ekstrakraniyal karotis artere yönelik başarılı cerrahi girişimler inme ile mücadelede çığır açmıştır. Tüm tedavi protokollerinin amacı serebral enfarktüsü engellemektir. Geçici iskemik atak (GİA), daha sonra gelişebilecek inmenin ve ölümün engellenmesi için bizi uyaran bir alarmdır. Karotid arter stenozunun semptomatik veya asemptomatik olma nedenlerini tespit etmeye yönelik pek çok araştırma yapılmıştır.

Çalışmamızda da semptomatik ve asemptomatik karotid arter stenozuna ait endarterektomi plakları incelendi. Semptomatik hastalarda 24 saat içerisinde düzelen GİA veya 1 günden fazla süren ve 21 gün içerisinde tamamen düzelen geri dönüşebilen iskemik nörolojik defisitler (reversible ischemic neurologic deficit, RIND) veya inme hikayesi bulunmaktaydı.

Ateroskleroz patojenezinde risk faktörü olan homosistein, damar endotel hasarında ortaya çıkan von Willebrand faktörü (vWF), yine aterosklerozun oluşumunda temel rol oynayan fibrin ve kardiovasküler hastalıklarda yükselen C-reaktif protein (CRP) değerleri biyokimyasal yöntemlerle analiz edilerek guruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Karotid endarterektomisi yapılan, yaşları 54 ile 77 arasında değişen (ort. 64.16) 23'ü erkek 13'ü kadın, 20'si (%55.5) semptomatik, 16'sı (%44.4) asemptomatik toplam 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Aterosklerotik risk faktörlerinden hipertansiyon 24 (%66.6), diabetes mellitus 16 (%44.4), hiperlipidemi 9 (%25) ve sigara kullanımı 24 (%66.6) hastada mevcut idi. İki hastada (%5.5) dializ gerektirmeyen renal yetmezlik bulunmaktaydı. 27 hastada (%75), oral antidiabetik, ACE inhibitörü, Ca kanal blokeri, Beta bloker, asetilsalisilik asid ve statin gurubu ilaç kullanımı vardı (Tablo 1).

Hastaların büyük çoğunluğu dış kliniklerden tanınmış konulmuş olarak operasyon için gönderildiğin-

**TABLO 1:** Semptomatik ve asemptomatik hastaların genel özellikleri.

|                      | Semptomatik grup | Asemptomatik grup |
|----------------------|------------------|-------------------|
| Sayı, Cinsiyet (E/K) | 20, (12/8)       | 16, (11/5)        |
| Yaş (ortalama)       | 65±3.2           | 63±2.4            |
| Diabetes Mellitus    | 9 (%45)          | 7 (%43)           |
| Hipertansiyon        | 16 (%80)         | 8 (%50)           |
| Sigara kullanımı     | 15 (%75)         | 9 (%56)           |
| Hiperlipidemi        | 5 (%25)          | 4 (%25)           |
| Renal yetmezlik      | 1 (%5)*          | 1 (%6)*           |
| Medikasyon           | 17 (%85)†        | 10 (%62)†         |

\*Dializ gerektirmeyen renal yetmezlik, †Oral antidiabetik, statin, ACE inhibitörü, Ca kanal blokeri, Beta bloker, asetilsalisilik asid gurubundan en az 2'sinin kullanımı mevcut.

den standard tanı yöntemi mevcut değildi. Hastaların preoperatif değerlendirilmesinde %82'sinde kullanılan yöntem dupleks ultrasonografi idi. Olguların %34'ü selektif karotid anjiyografisi ile %32'si ise her iki tanı yöntemi birlikte değerlendirilmişti. Ultrasonografik değerlendirmede, plakların %70'i yumuşak yapıda ve %30'unda ülserasyon bulmaktaydı. %30'unda plak stabil görünmekteydi.

Semptomatik hastalar son 6 ay içerisinde karotid arter stenozuna bağlı geçici veya kalıcı nörolojik problemler geçirmişlerdi. Semptomatik gurubun %66.6'sında GİA, %20'sinde inme, %13.3'ünde RIND öyküsü mevcuttu. Genel anestezi altında bütün hastalara geçici şant kullanılarak stenotik karotis arterlere müdahale edildi. Bu nedenle herhangi bir nörolojik monitörizasyona gerek duyulmadı. Damarın media tabakası ile plak arasından disseksiyon yapılarak endarterektomi ana karotid arterden internal ve eksternal karotid arterlerde normal intimaya kadar ilerletildi. Proksimal ve distal intimalar tespit edildikten sonra arteriotomi safen yama ile kapatıldı. Hastalarda postoperatif komplikasyon görülmedi.

Alınan karotid arter aterom plakları, laboratuvar çalışmasının yapılacağı güne kadar derin dondurucuda (Rua Instruments) serum fizyolojik içinde -80° C'de saklandı. Çalışmanın yapılacağı gün dokular çözülüp, Shimadzu-Libror AEU-210 elektronik tartı ile yaş ağırlıkları ölçüldükten sonra %0.9 NaCl içerisinde Heidolph R2R homojenizatörle homojenize edilip %20'lik homojenatlar hazırlandı. Elde

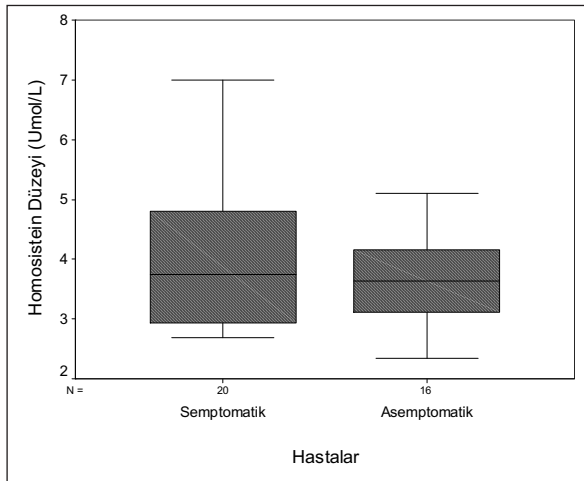
edilen doku homojenatları 30 saniye aralıklarla orta şiddette MSE sonikasyon cihazı ile iki kez sonike edildi. Homojenizasyon ve sonikasyon işlemleri yaklaşık +4 derecede yapıldı. Sonike edilmiş homojenatlar 500 G'de Christ UJ2 cihazında 10 dakika santrifuj edildi. Alınan süpernatantlar Herqeus biofuge stratur soğutmalı eppendorf santrifuj ile 15000 G de 20 dakika santrifuj edildi.

Çalışmalar süpernatantlardan alınan numunelerle yapıldı. Çalışmalarda Dade Behring'in BC von Willebrand Reagent edition april 2004 kiti kullanılarak, Multifibren\*U edition august 2003 kiti kullanılarak, Dade Behring BCT Analyzer cihazı ile vWF ve fibrin, Dade Behring'in N High Sensitivity CRP edition january 2004 kiti kullanılarak immunonephelometry BNII cihazı ile CRP, Bio DPC Homocysteine edition january 2004 kiti kullanılarak HPLC cihazı ile homosistein değerlerine bakıldı ve karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±SD olarak verildi. Gurup karşılaştırmalarında ortalamalar için non-parametrik Mann-Whitney-U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Karotid endarterektomi ameliyatı uygulanan olgulardan alınan aterom plaklarının incelemesinde homosistein düzeyi, semptomatik olgularda ortalama



ŞEKİL 1: Semptomatik ve aseptomatik olgularda homosistein düzeyleri ( $p=0.519$ ).

$4.036 \pm 1.19$   $\mu\text{mol/L}$  ve aseptomatik olgularda ise  $3.647 \pm 0.772$   $\mu\text{mol/L}$  idi. Homosistein değerleri semptomatik grupta yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.519$ ) (Şekil 1).

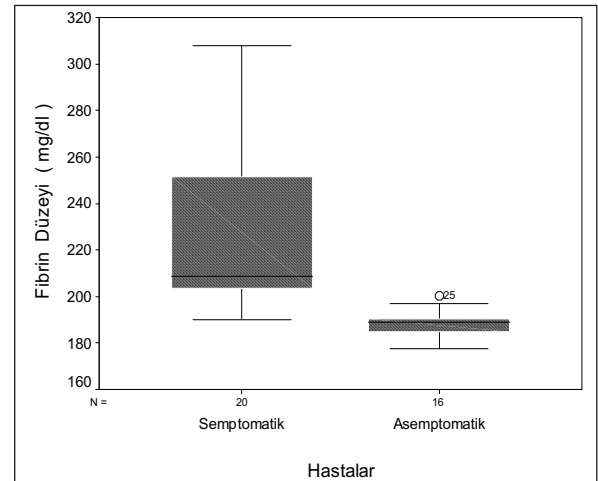
Fibrin düzeyleri semptomatik grupta  $227.54 \pm 38.81$  mg/dl, aseptomatik grupta  $188.26 \pm 5.93$  mg/dl idi. Fibrin değerleri, semptomatik grupta aseptomatik gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.001$ ) (Şekil 2).

Von Willebrand Faktör (vWf) düzeyleri, semptomatik grupta  $59.33 \pm 9.13$ , aseptomatik grupta ise  $42.83 \pm 5.33$  saptandı. vWf değerlerine göre semptomatik grupla aseptomatik grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık vardı ( $p < 0.001$ ). Biyokimyasal ölçüm değerlerine göre semptomatik grup vWF ortalaması, aseptomatik gruba göre yüksekti (Şekil 3).

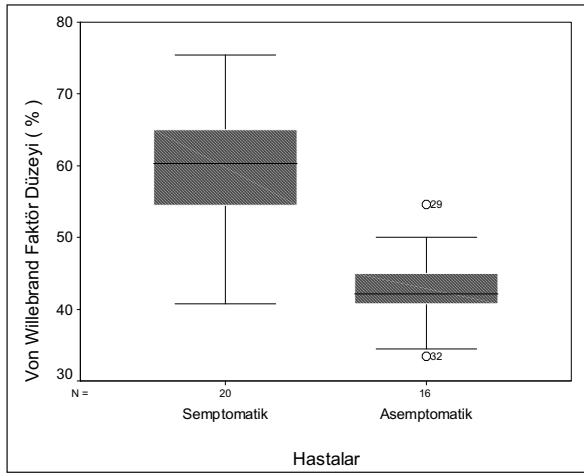
CRP seviyeleri, semptomatik grupta  $0.33 \pm 0.13$  mg/dl, aseptomatik grupta ise  $0.26 \pm 0.091$  mg/dl saptandı. CRP değerleri semptomatik grupta daha anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.033$ ) (Şekil 4).

## TARTIŞMA

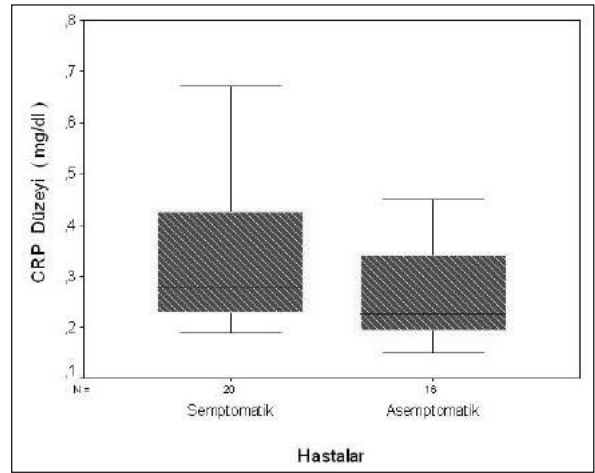
Karotid aterosklerozu yapılan bütün çalışmalara ve geliştirilen tedavi yöntemlerine rağmen, kardiovasküler mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu



ŞEKİL 1: Semptomatik ve aseptomatik olgularda fibrin düzeyleri ( $p < 0.001$ ).



ŞEKİL 3: Semptomatik ve aseptomatik olgularda vWf düzeyleri ( $p < 0.001$ ).



ŞEKİL 4: Semptomatik ve aseptomatik olgularda CRP düzeyleri ( $p=0.033$ ).

hastalık ve komplikasyonlarının önlenmesinde harcanan iş gücü ve maliyet her geçen gün daha da artmaktadır.

Karotid arter stenozunda mevcut problemlerden biride semptomatik ve aseptomatik hasta popülasyonunun bulunması ve tedavi endikasyonlarının farklı olmasıdır. Belli bir yüzdenin üstünde stenoza sahip plakların bazılarının semptomatik bazılarının ise aseptomatik olması çeşitli görüşlerle açıklanmaya çalışılmış ancak henüz sebep tam olarak anlaşılamamıştır. Karotid arter hastalıklarında çoğu hastanın nörolojik semptomları stenotik lezyonlar üzerinde meydana gelen emboliler sonucunda oluşur. Çalışmamızda bakılan parametrelerle ilgili olarak, yapılan bir çalışmada homosistein düzeyleri düşürülen hastalarda karotid arter aterom plak progresyonunda anlamlı azalma saptanmıştır.<sup>2</sup> Başka bir çalışmada ise homosistein düşürücü tedavi sonrası hastaların femoral ve karotid arterler ultrason ile incelenmiş, sonunda femoral ve karotid ateroskleroz progresyonunun homosistein düşürücü tedavi ile ilişkili olmadıkları görülmüştür.<sup>3</sup> Temel çalışmalarda, homosisteinin hem aterosklerozu hem de trombozu arttırdığı gösterilmiştir. Hem vaka-kontrollü hem de kohort olan gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar, homosistein seviyeleri yükselmiş olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin az-orta derecede artmış olduğunu göstermiştir. Randomize deneylerin örnek hacmi az olmasına rağmen vaatte bulunuyor gibi görünse de,

sonuçları tutarlı görünmemektedir. Böylece, plazma homosistein seviyelerinin düşmesiyle birlikte myokardiyal enfarktüs, inme veya periferik vasküler hastalık dahil kardiyovasküler hastalık riskinde azalma olup olmadığı açık değildir. Bu çalışmada plak homosistein içeriği semptomatik grupta ölçüm değeri olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı. Elde edilen bulgularla karotid aterosklerozunun semptomatolojisi arasında bağlantı kurulamadı.

Olgun aterosklerotik lezyonlarda fibrin ortak bulgudur. Plaktaki fibrin kendini daha çok plaktaki kronik hemoraji ile gösterir. Plak içi hemoraji, karotid arter çalışmalarında sık karşılaşılan morfolojik karakterdir. Birçok çalışma semptomatik karotid arter stenozuyla plak içi hemoraji varlığının birlikteliğini göstermiştir. Bu da bize plaktaki hemorajinin kritik stenoz yaratabileceği veya plak bütünlüğünün bozulması sonucunda mikroembolik materyal oluşumuna yol açabileceğini göstermektedir. Ancak bazı otörlerin yaptığı çalışmalarda da plak içi hemoraji olan lezyonlarda semptomatik ve aseptomatik gruplar arasında fark olmadığı gösterilmiştir.<sup>4-7</sup> Bu çalışmada da plakların içerdiği fibrin miktarı değerlendirildiğinde semptomatik grupta istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi. Bu bulgular semptomatik plaklardaki fibrin içeriğinin daha yüksek olduğunu gösterdi.

Endotel hücre hasarı veya disfonksiyonuna yol açan inflamatuvar ve aterosklerotik damar hasta-

lıklarında yüksek vWF düzeyleri tespit edilmektedir. Bu da vWF'ün endotelial disfonksiyon veya zedelenmesinin göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.<sup>8</sup> Ayrıca vWF, subklinik ateroskleroz ve arteriyel ağacın farklı bölümlerindeki endotelial hücre disfonksiyonunu arasında fizyolojik bağlantı kurmak için önemli bir sistemik göstergedir.<sup>9</sup> Ancak günümüzde normal sağlıklı insandan, endotelial hasar ve daha sonra da semptomatik damar hastalığı oluşumundaki süreçte vWF'ün patofizyolojik yeri kesin olarak belli değildir.<sup>10</sup> Her ne kadar literatürlerde özellikle periferik damar hastalıkları ile ilişkilendirilmiş olsa da bu çalışma grubunda ki test sonuçlarında vWF semptomatik grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Plak içi hemoraji ve rüptür mevcut karotid aterom plaklarında endotelial hasarı kaçınılmazdır ve buna bağlı olarak VWF seviyesinin semptomatik hastalarda yüksek çıkması şaşırtıcı bulunmadı.

CRP değerleri yüksek olan erkeklerde iskemik stroke geçirme riski iki kat, kadınlarda MI veya stroke geçirme riski yedi kat daha fazladır.<sup>11</sup> CRP'nin ayrıca obezlerde, insülin rezistansı olanlarda ve endotelial disfonksiyonlularda yükseldiği gösterilmiştir.<sup>12</sup> Lökosit miktarı, CRP düzeyi ve diğer inflamatuvar parametreler gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler olayları tahmin etmekte kullanılabilir.<sup>13</sup> 65 yaş ve üzeri inme hikayesi veya kronik atriyal fibrilasyonu olmayan geniş bir hasta grubunda 10,2 yıllık takipte yüksek CRP değerinin iskemik inme olayında, karotid intima-media kalınlığı ile prezente edilen ateroskleroz şiddetinden bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada inme ile CRP arasındaki ilişkinin artmış karotid intima-media kalınlığı olanlarda daha kuvvetli olduğu belirtilmiştir. CRP ve intima media kalınlığının iskemik inme riskini belirlemede iki bağımsız risk faktörü olduğu ayrıca ortaya konmuştur.<sup>14</sup> Yapılan değerlendirme sonucunda karotid arter aterosklerozunun erken safhalarında, CRP konsantrasyonunun karotid aterosklerotik aktivitesinin değerlendirilmesinde, ateroskleroz yaygınlığından daha güvenilir bir gösterge olduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup> Aterosklerotik damar duvarı ölçülebilir sistemik inflamasyon için bir kaynaktır. Bu

yüzden yükselmiş CRP değerleri aterosklerozun göstergesidir. Ancak aterosklerozun yaygınlığının değerlendirilmesinde tek başına yeterli değildir, çünkü CRP intima-media kalınlığı ile belirlenenleri ateroskleroz olgularında iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca CRP konsantrasyonu karotid aterosklerotik plağının kompozisyonu ile de ilişkilendirilebilir. Çünkü yüksek CRP değerleri daha aktif, anstabil ve inmeye neden olmaya daha yatkın plaklar ile ilgilidir. Bu çalışmada da CRP düzeyleri semptomatik grupta anlamlı olarak yüksek bulundu.

Çalışmamızda, plazma konsantrasyonlarının yüksekliği ateroskleroz oluşumunda etkin olduğu gösterilmiş parametrelerin semptomatik ve asemptomatik karotid plaklarındaki yoğunluğunu karşılaştırarak yukarıda bahsedilen paradoks açıklanmaya çalışıldı. İncelenen iki grup arasında vWF, fibrinojen ve CRP düzeyleri arasında anlamlı derecede fark gözlenirken homosistein düzeylerinde fark gözlenmedi. Mevcut literatür bilgileri ile plazma konsantrasyon yükseklikleri kardiyovasküler hastalık insidansını arttırdığı bilinen parametrelerin biyokimyasal yöntemlerle karotid plak yapısında da yüksek olduğunun gözlemlenmesi bu aterosklerotik ajanların plak stabilitesinin bozulması ve tromboembolik olayların meydana gelmesinde aktif rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Medikal tedavi ile plazma konsantrasyonları düşürülme şansı bulunduğu plak konsantrasyonlarının düşüp düşmeyeceği konusunda yeterli araştırma henüz bulunmamaktadır. Çalışmamızda her ne kadar hastaların plazmalarında bu parametrelerin çalışılmaması bir eksiklik teşkil etse de yüksek vWF, fibrinojen ve CRP düzeyleri yüksek plakların aynı zamanda semptomatik olması, ateroskleroz düzeltilmesi bile semptomların ortadan kaldırılması için bahsedilen biyokimyasal faktörlerin düzeyinin düşürülmesi gereğini akla getirmektedir. vWF, fibrinojen ve CRP plazma konsantrasyonları yüksek olan asemptomatik karotid ateroskleroz hastalarının semptomatik hale geçme olasılıklarının yüksek olduğu düşüncesiyle medikal ve/veya cerrahi tedavide daha agresif olunabilir.

## KAYNAKLAR

1. Wesley SM. Management of extracranial cerebrovascular disease. In: *Vascular Surgery*, Rutherford RB, Vol. 2, 6th ed., Elsevier Saunders, p.1879.
2. Hackam DG, Peterson JC, Spence JD. What level of plasma homocysteine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocysteine levels above and below 14 mol/L. *Am J Hypertens* 2000;13:105-110.
3. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:517-22.
4. Imparato AM, Riles TS, Gorstein F. The carotid bifurcation plaque pathological findings associated with cerebral ischemia. *Stroke* 1979;10:238-45.
5. Persson AV, Robichaux WT. The natural history of carotid plaque development. *Arch Surg* 1983;118:1048-52.
6. Avril G, Batt M, Guidoin R, et al. Carotid endarterectomy plaques: correlations of clinical and anatomic findings. *Ann Vasc Surg* 1991;5:50-4.
7. Bornstein NM, Krajewski A, Lewis AJ, Norris JW. Clinical significance of carotid plaque hemorrhage. *Arch Neurol* 1990;47:958-9.
8. Lip GYH, Blann AD. von Willebrand factor: A marker of endothelial dysfunction in vascular disorder. *Cardiovasc Res* 1997;34:255-65.
9. Paramo J, Belouqui O, Colina I. Independent association of VWF with surrogate markers of atherosclerosis in middle-aged asymptomatic subjects. *J Thrombosis and Hemostasis* 2005;3:662-4.
10. Lip GYH, Foster W, Blann AD. Plasma vWF levels and surrogates of atherosclerosis. *J Thrombosis and Hemostasis* 2005;3:659-61.
11. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of CRP and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
12. Fröhlich M, Imhof A. Association between CRP and features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2000;23:1835-9.
13. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
14. Jie JC, Chau T, Teri A, et al. CRP, carotid intima media thickness and incidence of ischemic stroke in the elderly. *Circulation* 2003;108:166-70.
15. Hiroyuki H, Kazuo K, Hidetaka H, et al. CRP is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001;104:63-7.