



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GEBELİK SAYISININ KORONER ARTER  
HASTALARINDA ATEROSKLEROZ YÜKÜ ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa OYLUMLU  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE**

**Eylül-2009**

**T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GEBELİK SAYISININ KORONER ARTER  
HASTALARINDA ATEROSKLEROZ YÜKÜ ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa OYLUMLU  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE**

**Eylül-2009**

## I. ÖNSÖZ

Kardiyoloji eğitimime katkıda bulunan sayın hocalarım Prof.Dr. Mehmet AKSOY, Doç.Dr. Vedat DAVUTOĞLU, Doç.Dr. İbrahim SARI, Yrd. Doç.Dr. H. Orhan ÖZER, Yrd. Doç.Dr. Murat SUCU, tez danışmanım Yrd. Doç.Dr. Murat YÜCE'ye ve artık başka bir klinikte görevli olmasına rağmen tezimin belirlenmesinden yazımına kadar tüm aşamasında hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, güler yüzü ve örnek kişiliği ile kendini bizlere ağabey gibi hissettiren değerli hocam Doç.Dr. Serdar SOYDİNÇ'e ve yıllardır güzel bir uyum dahilinde birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi, hemşire ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan sevgili anneme, babama, kardeşlerime, sabır, sevgi ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Çiğdem'e sonsuz teşekkürler ediyorum.

Dr. Mustafa OYLUMLU

Gaziantep-2009

## II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Ateroskleroz	3
2.1.1.Arter Duvarının Anatomisi	4
2.1.2.Arter Duvarının Hücreleri	5
2.1.2.1.Endotelyum Hücreleri	5
2.1.2.2.Düz Kas Hücreleri	6
2.1.2.3.Makrofajlar	7
2.1.2.4.Trombositler	7
2.1.2.5.Adipositler	7
2.2.Aterosklerozun Patogenezi	7
2.2.1.Endotel Disfonksiyonu	9
2.2.2.LDL Oksidasyonu	11
2.2.3.Köpük Hücre Oluşumu	11
2.2.4.Lipid Çekirdeğin Oluşumu	12
2.2.5.Fibröz Kılıf Oluşumu	12
2.3.Aterosklerozda Risk Faktörleri	13
2.3.1.Modifiye Edilemeyen Faktörler	13
2.3.2.Modifiye Edilebilir Faktörler	13

2.3.2.1.Dislipidemi	13
2.3.2.2.Sigara	15
2.3.2.3.Hipertansiyon	15
2.3.2.4.Diyabet	16
2.3.2.5.Sedanter Yaşam Tarzı	17
2.3.2.6.Obezite	17
2.3.3.Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri	18
2.3.3.1.Homosistein	18
2.3.3.2.İnflamatuvar Belirteçler	18
2.3.3.3.Lipoprotein (a)	19
2.3.3.4.İnfeksiyon Ajanları	20
2.4.Kadınlarda Koroner Arter Hastalığı	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1.Hasta Seçimi	25
3.2.Anjiyografik İnceleme	25
3.2.1.Ciddiyet (Gensini) Skorlaması	26
3.3.İstatistiksel Analiz	26
4.BULGULAR	27
4.1.Hastaların Demografik Özellikleri	27
4.2.Hastaların Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi	28
4.3.Hastaların Diğer Klinik Özellikleri	30
5.TARTIŞMA	33
6.SONUÇLAR	35
7.KAYNAKLAR	36

## IV. ÖZET

### GEBELİK SAYISININ KORONER ARTER HASTALARINDA ATEROSKLEROZ YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mustafa OYLUMLU  
Uzmanlık Tezi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı  
Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE  
Eylül 2009, 48 sayfa

Kadınlarda gebelik seyri boyunca, serum total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit düzeylerinde yükselme olmaktadır. Özellikle total ve LDL kolesterolün koroner arter hastalığı ile yakın ilişkisi iyi bilinmektedir. Bugüne dek yapılan çalışmalar gebelikte izlenen bu aterojenik dislipideminin aterosklerozu arttırdığına dair farklı ve çelişkili bilgiler içermektedir. Çalışmamızın amacı koroner arter hastalığı tanısı konulan kadın hastalarda gebelik sayısı ve koroner aterosklerotik plak yükü arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda koroner anjiyografi yapılan 300 hasta ile yapıldı. Koroner anjiyografide ateroskleroz saptanmayan hastalar, kalp kapak hastalığı olanlar, çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların koroner anjiyografileri iki deneyimli kardiyolog tarafından arşiv CD'lerinden değerlendirildi ve ateroskleroz yükünün hesaplanması Gensini skoru kullanılarak yapıldı.

Sonuç olarak; gebelik sayısı ile aterosklerozun ciddiyetinin bir göstergesi olan Gensini skor arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Benzer şekilde gebelik sayısı çok damar hastalığı ile de ilişkili değildi. Kan lipid parametreleri, diyabet sıklığı gebelik sayısı ile ilişkili değildi.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik sayısı, Dislipidemi, Aterosklerotik plak yükü

## V. ABSTRACT

### THE EFFECT OF PREGNANCY NUMBER ON ATHEROSCLEROSIS LOAD FOR PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Dr. Mustafa OYLUMLU  
Residency Thesis  
Department of Cardiology  
Supervisor: Assistant Professor. Murat YÜCE  
September 2009, 48 pages

Serum total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerid levels increase during pregnancy. Especially total cholesterol and LDL cholesterol levels are known to be associated with coronary artery disease. Uptil to now many studies have been done and these include very kind of conflicting and different information about whether this atherogenic dislipidemia helps formation of atherosclerosis. Aim of our study is to explore the relationship between pregnancy number and coronary atherosclerotic plaq load in women who have coronary artery disease.

The study is done in the University of Gaziantep Faculty of Medicine Department of Cardiology with 300 patients who has been applied Coronary Angiography. Patients without atherosclerosis in coronary angiography and with valvuler heart disease are both excluded. Coronary angiograms of the patients are evaluated from the archieve and Gensini score is used for calculating atherosclerosis load.

As a result; no significant relationship is found between pregnancy number and Gensini score which is used as an indicator for gravity of atherosclerosis. The number of pregnancy was not also associated with multi vessel disease. Blood lipid parameters, diabetes prevalance was not associated with the number pregnancy.

**Key words:** Pregnancy number, Dislipidemia, Atherosclerotic plaq load.

**VI. KISALTMALAR**

<b>AMİ</b>	: Akut Myokard İnfarktüsü
<b>CMV</b>	: Cytomegalo Virus
<b>CRP</b>	: C -Reaktif Protein
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>ET</b>	: Endotelin
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HL</b>	: Hiperlipidemi
<b>HRT</b>	: Hormon Replasman Tedavisi
<b>Hs CRP</b>	: Yüksek Duyarlıklı C -Reaktif Protein
<b>HSV</b>	: Herpes Simpleks Virüs
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ICAM</b>	: Hücrelerarası Adezyon Molekülü
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KKH</b>	: Koroner Kalp Hastalığı
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LDLK</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
<b>Lp</b>	: Lipoprotein
<b>MI</b>	: Myokard İnfarktüsü
<b>NCEP</b>	: Ulusal Kolesterol Eğitim Paneli
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>Ox-LDL</b>	: Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>PAH</b>	: Periferik Arter Hastalığı
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TK</b>	: Total Kolesterol
<b>VCAM</b>	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi



**VII. TABLOLAR**

**Tablo 1.** Hastaların yaş ortalaması

**Tablo 2.** LDL kolesterol ortalaması

**Tablo 3.** HDL kolesterol ortalaması

**Tablo 4.** TG değerleri ortalaması

**Tablo 5.** Hastaların diğer klinik özellikleri

**Tablo 6.** Gebelik sayısı ortalaması

**Tablo 7.** Hastalarda tutulan damar sayısı

**Tablo 8.** Gensini skoru ile damar hastalığı arasındaki ilişki

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastaneye yatış ve ölümlerin en önemli nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin en sık nedeni olan koroner arter hastalığı (KAH), efor anginasından, akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve ani ölüme kadar değişen ciddiyette klinik olaylara yol açabilen ve temel etiyojisinde aterosklerozun rol oynadığı progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır (1). Koroner ateroskleroz, çocukluk çağından itibaren damarlarda yağlı çizgilenme ile başlayarak, değişik risk faktörlerinin de etkisiyle progresif olarak ilerler. Bu risk faktörlerinin başlıcaları sigara, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, erkek cinsiyet ve ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü olmasıdır. Ancak KAH olan hastalarda yapılan incelemelerde hastaların bazılarında bu risk faktörlerinin olmamasına rağmen koroner ateroskleroz gözlenmiştir.

Dislipidemi Koroner Arter Hastalığını (KAH) öngören düzeltilebilen önemli bir faktördür. Toplam kolesterol veya düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDLK) seviyesiyle KAH atak riski arasında güçlü, bağımsız, sürekli ve yüksek bir ilişki vardır. Bu ilişki kadınlar ve erkekler ile tüm yaş gruplarında açıkça gösterilmiştir.

Kadınlarda gebelik sırasında total kolesterol, LDLK ve trigliserit düzeyleri yükselmekte ve aterojenik karakterde dislipidemi gözlenmektedir (2). Bu dislipideminin uzun dönemde koroner arter hastalığı sıklığını arttırıp arttırmadığına dair literatürde farklı bilgiler bulunmaktadır. Önemli prospektif çalışmalardan “Nurses Health Study” doğum yapmamış kadınlarla karşılaştırıldığında çok doğum yapanlarda koroner arter hastalığında hafif bir artış olduğunu gösterirken, “Framingham Kalp Çalışması” tam tersi bir ilişki göstermiştir (3). Gebelik her ne kadar dislipidemi ve insülin rezistansında artış gibi ateroskleroza neden olabilecek sonuçlar doğursa da, HDL kolesterol de artış, nitrik oksit salınımı ve endotelial fonksiyonlarda iyileşme gibi antiaterojenik etkilerde sahiptir (4). Bu nedenle gebelik koroner arter hastalığı lehinde ve aleyhindeki dinamiklere sahiptir.

Uzun dönemde bu dengelerin nasıl bir etki göstereceği belli değildir. Çalışmamızda koroner arter hastalığı tanısı alan kadın hastalarda gebelik sayısının hastalığın şiddetine olan etkisini Gensini skoru ile değerlendirmeyi amaçladık. Literatürde araştırmamıza benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızla özellikle gebelik sayısı fazla kadınlarla, hiç gebe kalmamış veya gebelik sayısı az kadınlardaki koroner arter hastalığının yaygınlık ve şiddetini karşılaştırmayı planlıyoruz.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ateroskleroz:

Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteryel hastalık grubunun bir parçasıdır. Bu hastalıklar için kullanılan ortak terim arterlerin sertleşmesi anlamına gelen "arteriyoskleroz"dur. Bu gruptaki diğer hastalıklar, küçük arterler ve arteriyollerin duvarlarında hyalen kalınlaşma ve proliferasyon ile beliren arteriyoskleroz ve müsküler arterlerin media tabakasının kalsifikasyonu ile karakterize olan Mnckeberg'in mediyal kalsifik sklerozudur. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık görülen ve en önemli formudur ve bu iki terim bazen aynı anlamda kullanılır (5).

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki devam eden gelişmelere rağmen, bu hastalıkların mortalitesi hala yüksektir (6). Birçok lke ve ülkemizde kardiyovasküler hastalıklar tüm etnik gruplardaki erkek ve kadınlarda en başta gelen mortalite ve morbidite nedenidir (7). Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır ve aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz altta yatan en sık nedendir.

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan ateroskleroz; aort, karotis ve iliyak arterler gibi elastik arterler ile koroner ve popliteal arterler gibi büyük ve orta çaplı müsküler arterlerin hastalığı olmakla birlikte, nadir de olsa daha küçük çaplı arterleri de etkileyebilir (8). Aterosklerotik süreç çocukluk çağından itibaren başlayarak vücuttaki vasküler yapıyı etkilemekte ve bu sürecin klinik belirtileri ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Koroner, periferik arter hastalığı (PAH) ya da inme gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan bu sistemik hastalık, pek çok risk faktörünün de katkısı ile progresif olarak ilerlemektedir. Sistemik bir hastalık olmasına rağmen, bu hastalığın komplikasyonları dolaşım sisteminin bazı bölgelerinde fokal olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın bu fokal olma özelliği ateroskleroz gelişimi açısından hiperlipidemi (HL), HT, DM ve sigara gibi risk faktörlerinin sistemik olması ve arter sisteminin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilme olasılığı ile ters düşmektedir.

Bu durum ateroskleroz gelişiminde, sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle birlikte rol aldığını göstermektedir. Aterosklerotik lezyonların kan akımının ayrıldığı damarların bifürkasyon noktaları ile arterlerin proksimal bölümlerinde oluşması, lezyon gelişiminde hidrodinamik etkinliğin de rolü olduğunu göstermektedir (9).

Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortta bulunduğu bilinmektedir. Hatta bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı bilinmektedir (10). Ateroskleroza genetik yatkınlık bilinmekle beraber aterosklerozla ilişkili hastalıkların büyük çoğunluğu sonradan edinilir. Bu nedenden dolayı aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan klinik sonuçlarının önlenmesi mümkündür.

Ateroskleroz; arter duvarında başlayıp lümenin tıkanmasına kadar uzanan bir süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur. Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerde endotel fonksiyon bozukluğu ile başlar ve arterin intima ve mediasında aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanan yaygın yapısal değişikliklere neden olmaktadır (11).

### **2.1.1. Arter Duvarının Anatomisi:**

Normal arterin çok basit bir anatomisi vardır. Üç tabakadan oluşur; Arter duvarı ve dolaşan kan arasında bariyer oluşturan tunika intima kalın kas tabakası olan tunika media ve çevredeki organların bağ dokusu ile birleşen ve bağ dokusu tabakası olan tunika adventisyadır.

Tunika İntima; Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimayı oluşturur. İntima tabakası, media tabakasından internal elastik membran ile ayrılır. İntima tabakasını oluşturan temel yapılar, arter yatağının her kesiminde aynı olsa da, intima kalınlığı yerel farklılıklar gösterir (12). Farklılığın düzeyini kan akımının damar duvarında oluşturduğu mekanik güçler belirler. İntima kalınlığının en fazla olduğu bölgeler, arterlerin bifürkasyon yerleri ve yan dalların ağız kesimleridir.

İntima tabakası yenidoğan döneminde sadece birkaç mikrometre kalınlığında iken, yaşam boyu ilerleyici intimal kalınlaşma olur ve erişkin aortasında, birkaç yüz mikrometre kalınlıkta olabilir. Bu durum bağ dokusu lifleri, proteoglikanlar ve mezenkimal hücrelerin sürekli birikimine bağlıdır (8).

Tunika Media; Arter duvarının en geniş tabakası olan media tabakası, vasküler düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Vasküler düz kas hücreleri, arterin hücre kütesinin büyük kısmını oluşturur. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olup, arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevreler. Adventisya tabakasından eksternal elastik membran ile ayrılır.

Tunika Adventisya; Arter duvarının en dış kısmını oluşturan adventisya tabakası bağ dokusu yapısındadır. iç kısmı fibröz olup, kollagen ve elastinden oluşmaktadır. Media tabakasından uzaklaştıkça, bunların yerini gevşek bağ dokusu almaktadır. Adventisya tabakası, bunların yanında fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve sempatik sinir uçlarını da içermektedir.

İntima kalınlığında artışa bağlı yastıklar ve arteryel dezorganizasyon, arteryel ağacın dallanma noktalarında bulunur. Burada, endotel tabakasındaki permeabilite artmıştır ve proliferasyon hızı daha yüksektir. İntima kalınlaşmıştır, medianın lameller organizasyonu bozulmuştur ve düz kas hücreleri daha yüksek hızla proliferasyon olmaktadır. Aterosklerotik lezyonların anatomik dağılımının, intimal yastıkların anatomik dağılımı ile aynı olması dikkat çekicidir. Yastıkların lezyon oluşumu için substrat oluşturup oluşturmadığı veya yastık oluşumunu uyaran aynı faktörlerin (hemodinamik zorlanma) ateroskleroza da uyarıp uyarmadığı bilinmemektedir (13).

## **2.1.2. Arter Duvarının Hücreleri:**

### **2.1.2.1. Endotelyum Hücreleri:**

Vasküler endotelyum insan vücudundaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan, arter duvarı ile kan elamanları arasında bariyer oluşturmak ve damar permeabilitesini kontrol etmek üzere özelleşmiş tek sıra dizilmiş epitelyal hücrelerden oluşan tabakadır (14). Endotelyum hücresi, bariyer oluşturmak ve kan-arter permeabilitesini kontrol etmek üzere özelleşmiş, ince uzun bir epitel hücresidir.

Endotelyumun üç önemli fonksiyonu vardır. Kan-doku permeabilitesini sağlamak, damar tonusunu kontrol etmek ve hemostaz ve enflamasyona göre damar yüzeyinin özelliklerini düzenlemek.

Damar tonusu, arterin düz kas hücrelerinin kontraksiyon derecesi ile belirlenir. Ancak, endotelyum, düz kas hücre kontraktilesini, parakrin vazoaktif mediyatörler salgılayarak kontrol eder. Bu mediyatörlerin en iyi şekilde tanımlanmış olanı, NO sentaz (bir endotelyal enzim) tarafından L-argininden oluşturulan inorganik bir gaz olan nitrik oksittir (NO) . Bu üretim, yapısal olarak gerçekleşir, ama endotelyum hücresi içinde intraselüler kalsiyum düzeyi yükseldiği zaman, asetilkolin, bradikinin ve bazı diğer dolaşan mediyatörlerin etkisi sonucunda artar. Nitrik oksit, endotelyal plazma membranından difüze olur, ekstraselüler aralıktan geçer ve düz kas hücresi içinde enzimatik bir kaskadı aktive eder. Bu durum, düz kasın gevşemesine ve damar tonusunun azalmasına yol açar (15).

#### **2.1.2.2.Düz Kas Hücreleri:**

Düz kas hücresi, arterlerde en fazla bulunan hücre tipidir (tüm hücrelerin %95 'inden fazlasını oluşturur). Düz kas hücreleri, miyozin ve aktin filamanları içerir, ama kalp ve iskelet kasının çizgili kas hücrelerine göre, kontraktiliteleri daha az gelişmiştir. Vasküler düz kas hücresi özellikle primitiftir ve tonusunu değiştirebilme kapasitesini, damar duvarının geniş ekstraselüler matriksinin üreticisi olarak, fibroblasta benzer rol oynayabilmesi ile birleştirir.

Erişkin arterinde, hemen hemen tüm düz kas hücreleri, medial tabakada bulunur. Bunlar birbirlerine sıkı ve boşluklu bileşkeler içeren, bileşke kompleksleri ile bağlıdır. Bu durum, düz kas tabakasının sadece gerilim kuvvetini artırmaz, aynı zamanda arteryel düz kas boyunca, hücreler arasında sinyal moleküllerinin hızlı transferini de sağlar.

Düz kas hücreleri, endotelyum hücreler gibi, normalde bölünmeyen pasif hücrelerdir. Ancak, damar hasarı, medial düz kas hücrelerinin bölündüğü, intimaya göç ettiği ve sonra intimal kalınlaşma oluşturmak üzere tekrar tekrar bölündüğü proliferatif bir yanıtı ortaya çıkarır. Anjiyoplasti ve damar cerrahisi sonrasında gözlenen restenoza benzeyen bu süreç, büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir (16).

### **2.1.2.3. Makrofajlar:**

Normal arterde hücre popülasyonunun küçük ama önemli bir kısmını oluşturur. Kan monositlerinden kaynaklanırlar, lökosit adhezyon molekülleri ile etkileşime girerek, endotelyuma girerler (muhtemelen hem luminal endotel tabakasına, hem de vasa vazorum endotel tabakasına) ve intima ve adventisyada yerleşirler. Makrofajlar salgıladıkları mediyatörler ile düz kas hücreleri ve fibroblastların proliferasyonunu uyarırlar. Makrofajlar, aterosklerotik plaktaki esas fagositik hücreler olup, düz kas hücreleri ile beraber köpük hücrelerini de oluştururlar (8).

### **2.1.2.4. Trombositler:**

Trombositler, komplike aterosklerotik plaktaki en önemli hücreler olup, içerdikleri granüllerde çeşitli sitokin ve vazoaaktif maddeler taşırlar. Hassas aterosklerotik plağın bütünlüğünün bozulmasıyla aktive olan trombositler, salgıladıkları sitokinler ile fissüre ya da rüptüre olarak komplike olan aterosklerotik bölgede toplanarak trombüs oluşumuna neden olurlar ve böylelikle akut koroner sendromlara yol açarlar (8).

### **2.1.2.5. Adipositler:**

Adventisyada sık bulunurlar ve arteri çevreleyen gevşek bağ dokusundaki majör hücre tipidir. Lokal fibroblastlardan kaynaklanırlar ve bunların sayısı ve büyüklükleri, beslenme durumuna bağlıdır.

## **2.2. Aterosklerozun Patogenezi:**

Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka, lipidler ve enflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (1). Arteryel travma, mediyal düz kas hücrelerinin, intima içine göç eden, fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik modülasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır.



Bu hücreler, intima içinde proliferer olur ve ekstraselüler matriksi oluştururlar. Zarar damarın içinden de gelse, dışından da gelse, bu reaksiyon aynıdır. Arteriyel tamir sürecinin hemen hemen tamamen intima tabakası içinde gelişmesinin nedeni bilinmemektedir, ama daha uygun mekanik özellikler buna neden olabilir (5).

Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerin ışığında, Ross ve Glomset 1976'da (17), ateroskleroz patogenezi için, "hasara yanıt" hipotezini öne sürmüşlerdir. Bu hipotezin bazı yönleri, yıllar içinde değişmiş olmasına rağmen, genel kavram günümüzde yaygın olarak kabul görmüştür. Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücresine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır (18). Bu durum, diğer iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar. İyileşme reaksiyonları, sürekli travma ile engellendiği zaman, skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Bu durum, aterosklerotik plakların gerilemek yerine (vasküler iyileşme yanıtının normal koşullarda gelişmesine izin verildiğinde plaklar geriler) neden büyümeye devam ettiklerini de açıklayabilir (5).

Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum, media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve mediyal düz kas hücrelerinin birçoğunun intimaya göç etmiş olduğu gerçeğine bağlı olabilir. Mediyal atrofisinin sonucu olarak arter dilate olur. Ancak, son dönemden önce bile, mediyada remodeling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur (5).

Ateroskleroz, arterleri düzenli bir şekilde tutmaz, fokal bir hastalıktır. Hastalığın fokal olma özelliği, ateroskleroz gelişmesi açısından, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi çoğu risk faktörlerinin sistemik olması ve arteriyel sistemin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilme olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum, sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle uyum içinde etki etmesi gerektiğini açık bir şekilde göstermektedir. Bu lokal faktörlerden biri, kan akımı tarafından oluşturulan shear stresidir. Aterosklerotik plaklar, arteriyel sistem içinde tesadüfi olarak gelişmezler.

Daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu, düşük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelial diffüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında, subendotelial matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir. Vasküler permeabilite üzerinde etkisi olabilecek diğer bir risk faktörü, homosisteinemidir, çünkü homosisteinin yüksek konsantrasyonları, endotel tabakasındaki hücrelerde hasara neden olabilir (5).

Aterosklerozun klinik semptomları, plak gelişimi ve büyümesinden ziyade, oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir. Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak gelişimi, nadiren, kan akımını önemli ölçüde sınırlayacak derecede büyük lezyonlara neden olur (%75'den fazla lümen daralması). Bu durumda bile, koroner arterlerde oluştuğunda, plağın yavaş oluşumu, küçük kollateral damarların oluşması için yeterli zaman sağlamış olur.

### **2.2.1. Endotel Disfonksiyonu:**

Endotelium insan vücudundaki en büyük organ sistemidir ve tek tabaka özelleşmiş hücrelerden oluşur. Mekanik ve hormonal stimulusları algılama ve bazı fonksiyonları gören vazoaktif maddeleri salıverme becerisi bulunmaktadır. Bu fonksiyonlar arasında vasküler tonusun idamesi, antitrombolitik ve antiinflamatuvar süreçler yer almaktadır (19).

Endotel hücre yüzeyinde belli bazı lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu monositler ve T-hücrelerinin endotele adezyonunu düzenlemektedir. İki geniş lökosit adezyon kategorisi bulunmaktadır. İmmünglobulin üst ailesi üyeleri vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'dir (20). Selektinler yaygın bir diğer lökosit adezyon kategorisini oluşturmaktadır. Selektinlerin prototipi olan E-selektinin erken dönem aterogeneze çok az ilgisi vardır. E-selektin tercihen polimorfonükleer lökositleri bir araya toplamaktadır. Nadiren erken dönem ateromlarda saptanmaktadır (21). VCAM-1, ICAM-1 ve selektinler dolaşan inflamatuvar hücreleri çeker ve yakalar, bunların subendotelial aralığa göçünü kolaylaştırır.

Normal endotelyal hücreler, bu molekülleri taşımazlar ama anormal arteryal shear stresi, okside olmuş subendotelyal lipid ve diyabetik hastalarda arter duvarında ileri glikolizasyon ürünleri, bunların ortaya çıkmasını uyarabilir. Aterosklerozun gelişmesinde selektinler ve adezyon moleküllerinin önemi yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. VCAM-1 ve ICAM-1 endotel disfonksiyonunu belirlemede kullanılan kan parametrelerinden biridir (22).

Damarlar normal şartlarda büyük ölçüde endotelyal nitrik oksit sentezi ve salıverilmesine bağlı olarak vazodilatasyon durumundadır. NO, endotelde L-arjinin'den NO sentaz ile üretilir (23). Endotel kaynaklı NO bilinen en potent vazodilatördür (24). NO, vazorelaksasyona neden olur, konstriktif faktörlerin (ET-1 gibi) salınımını, düz kas hücre proliferasyonunu, inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını, lökosit adezyonunu, platelet agregasyonunu ve doku faktörü üretimini inhibe eder (25). Bu vazoaaktif, antibüyüme, antiinflamatuvar, antitrombotik etkiler sağlam endotel gerektirmektedir (23). NO aktivitesindeki azalma media tabakasında kalınlaşmaya ve/veya myointimal hiperplaziye neden olur, vasküler lezyonların gelişimi hızlanır ve bu da ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur (24). Endotel disfonksiyonun da rol alan bir diğer faktör ET-1'dir. ET-1, endotelin polipeptit ailesine ait olan ve vasküler endotel hücreleri tarafından sentez edilen potent bir vazokonstriktör polipeptittir (26).

Sağlıklı bireylerde endotel uyarısının baskın etkisi vazodilatasyondur. Ancak hipertansiyon, DM, dislipidemi, sigara gibi risk faktörleri varlığında endotel kökenli konstriktif ve gevşetici faktörler arasındaki denge bozulur ve endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır (27). Endotel disfonksiyonunun karakteristik özelliği antiaterosklerotik molekül olan NO'nun biyoaktivitesindeki azalmadır (28). Endotelyal disfonksiyonda uygunsuz vazokonstriksiyon oluşur. Endotelyal hasar genellikle yüksek shear stres ve yüksek oksidatif stresten kaynaklanır ve oksidatif stres düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonuna yol açar. Bu ürünler anormal NO sentezine ve eş zamanlı olarak vazokonstriksiyon, inflamasyon ve koagülasyonu arttıran maddelerin salıverilmesine sebep olur. İnflamatuvar hücreler okside LDL ile reaksiyon göstererek köpük hücreleri oluştururlar.

Bu da endotelyal hücre ölümü ve/veya disfonksiyonu, hücre dışı matriks sindirimi vasküler düz kas proliferasyonuna sebep olur. Endotelyal disfonksiyon daha sonra subklinik ateroskleroza ve nihayetinde akut koroner ve vasküler sendromlara ilerleyebilir.

Endotelyal disfonksiyon genellikle aterosklerotik hastalıktan önce olduğundan endotel disfonksiyonunun erken dönemde belirlenmesi ateroskleroz için yüksek riskli hastalara daha erken tanı konmasını sağlayabilir. Endotel disfonksiyonunun şiddeti ne kadar fazlaysa kardiyovasküler hastalık riski o kadar fazladır. Endotel disfonksiyonu olan hastalarda koroner arterler anjiyografik olarak normal olsa bile miyokard iskemisi gelişebilir (sendrom X) (29).

### **2.2.2. LDL'nin Oksidasyonu**

LDL'nin oksidasyonu, lizofosfatidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları, endotelyum hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynayabilir (30). Bu durum, lökosit adhezyon molekülü olan, VCAM-1'in ekspresyonuna yol açar. VCAM-1, monositler ve T lenfositleri için bir reseptördür (31).

LDL'nin oksidasyonu monositler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde oluşabilmektedir (32). Okside LDL (Ox-LDL), normal arterlerde bulunmayıp sadece makrofajlarda aterosklerotik lezyonlarda bulunmaktadır. Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümünü arttırmaktadır (33).

Günümüzde LDL oksidasyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişki, endotelyal hücrelere Ox-LDL aracılı hasar ispatlandığı zaman ilk olarak ortaya çıkmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karotis ve koroner arterlerden alınan aterosklerotik plak örneklerinde Ox-LDL'nin varlığı dikkat çekmiştir. Aterosklerotik lezyonlarda Ox-LDL'nin miktarı ile plazma Ox-LDL arasında da korelasyon olduğu bildirilmiştir (34).

### **2.2.3. Köpük Hücre Oluşumu:**

Makrofaj, aterosklerotik lezyonun oluşmasında çok önemli bir rol oynar. Okside lipoproteinleri içine alma kapasitesi nedeniyle, kolesterolü biriktirir ve lipid dolu köpük hücrelerine dönüştürür. Köpük hücresi, aterosklerozun prototip hücresidir.

Brown ve Goldstein, makrofajların, önemli miktarda normal, yerli LDL almadığını gözlemişlerdi. Ancak, temizleyici reseptörler yoluyla, büyük miktarlarda okside LDL'i içlerine alabiliyorlardı (35). Bu hücre yüzey reseptörleri, birikmiş negatif yük içeren "makromoleküler şekiller"i tanıyorlardı; böyle şekiller, okside LDL'de bulunurlar, ama bakteri endotoksinleri ve diğer bazı makromoleküllerde de bulunabilirler (36). Böyle ligandlar, temizleyici reseptörlere bağlanırlar, lizozomların içine alınır ve parçalanırlar. Okside LDL'de bulunan kolesterol esterleri, hidrolize olur ve serbest kolesterol sitoplazma içine kaçar. Sitozolik enzimler tarafından yeniden esterifiye olur ve kolesterol ester havuzu, makrofaj içinde, intraselüler damlacıklar oluşturmaya başlar. Okside LDL'nin alımının devam etmesi ile makrofaj, lipid yüklü köpük hücresine dönüşene kadar, bu lipid damlacıkları birikir. Yağlı çizgilenme, esasen sağlam endoteliumda, köpük hücrelerinin bir miktar T hücresi ve ekstraselüler kolesterolle (büyük ölçüde lipoproteinler) birlikte birikmesidir (37).

#### **2.2.4. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu:**

Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstraselüler lipidin olası iki kaynağı vardır; dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıdır. Hücre dışı lipidin çoğunluğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur (38).

#### **2.2.5. Fibröz Kılıf Oluşumu:**

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üstü fibroz bir başlıkla örtülüdür. Fibroz başlık yoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da artar. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom denir.

Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz tabakanın miktarı, plağın zedelenebilirliğini belirler (38).

### **2.3. Aterosklerozda Risk Faktörleri:**

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalığı (KKH)'nın önlenmesi (primer koruma) ve KKH belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder korunma) için gereklidir.

#### **2.3.1.Modifiye Edilemeyen Faktörler:**

Modifiye edilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet, aile öyküsüdür.

Ailede erken başlangıçlı KAH öyküsünün, bir sonraki nesilde yüksek riskle ilişkili olduğu, iyi bilinmektedir. Bu ilişki, ailede etkilenen kişi sayısı ile ifade edildiği için, şaşırtıcı şekilde sağlamdır. Yaşamın erken döneminde paylaşılan ortamı veya ortak genleri ne derecede yansıttığı, tam olarak belirgin değildir (39).

Cinsiyetin erkek olması birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat daha fazladır.

Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir.

#### **2.3.2.Modifiye Edilebilir Faktörler:**

##### **2.3.2.1.Dislipidemi:**

Yüksek serum total kolesterol (TK) ve LDL kolesterol düzeyleri ile düşük HDL kolesterol düzeyi KAH için bağımsız risk faktörüdürler (40). Kanıtlar, LDL kolesterolün primer aterojenik faktör olduğunu desteklemekte olup, kılavuzlar lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü primer hedef olarak göstermektedir (41).

Lipoproteinlerin çeşitli reseptörler vasıtası ile dolaşımdan, vücut sıvılarından ve interstisyel boşluklardan alınmalarından sonra, içerdikleri kolesterol ve triaçilgliseroller (trigliseridler) farklı yollarla metabolize olurlar.

Triaçilgliseroller adipoz ve kas dokularına taşınarak yağ asitleri olarak depolanır veya enerji üretimi için okside olurlar. Kolesterol ise karaciğer, barsak ve diğer ekstrahepatik dokular arasında devamlı olarak taşınır (42).

Yüksek LDL kolesterol seviyeleri, aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti, LDL partiküllerinin arter duvarında oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (43). Bu olayların sonucunda okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonları bozulmaktadır. Serum kolesterol seviyeleri ile KAH riski arasındaki ilişki doğrusal olup, kolesterol düşürücü tedavinin KAH riskini azalttığını gösterilmiştir. Güçlü LDL düşürücü ajanlar olan statinler ile yapılan çalışmaların sonucunda, LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile majör koroner olaylarda belirgin bir azalma gözlenmiştir (44).

Düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri ile koroner olay gelişme riski arasında da güçlü bir ilişki olup, HDL kolesterolde ortalama 1 mg/dl düşme, KAH riskini %2-3 artırmaktadır (45). Genetik faktörler, yaşam tarzı, sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı düşük HDL kolesterol düzeyleriyle ilişkilidir (46). Bunların yanısıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar da HDL kolesterolü düşürmektedir. Nikotinic asit, fibratlar ve statinler ise HDL kolesterol düzeyini yükseltmektedirler (47).

Son meta-analizler trigliserid yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Obezite ve kilo fazlalığı, fizik aktivite azlığı, aşırı alkol alımı, aşırı karbonhidratlı beslenme (toplam enerji tüketiminin %60'ından fazlası), diyabet, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom gibi hastalıklar, kortikosteroidler, östrojenler, retinoidler, yüksek doz beta bloker gibi ilaçlar ve ailevi kombine hiperlipidemi, ailevi hipertrigliseridemi, ailevi disbetalipoproteinemi gibi genetik bozukluklar trigliserid (TG) yüksekliğine neden olurlar. Trigliserid yüksekliği sıklıkla metabolik sendromun bir ögesi olarak karşımıza çıkar.

### **2.3.2.2.Sigara:**

Sigara tüketimi koroner arter hastalığı açısından tek, en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigara içimi kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğrusal olarak artmaktadır. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (48). Aktif sigara içiciliğinin yanı sıra sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımında endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (49). Yapılan bir meta-analizde sigara içmeyen bir kişinin, sigara dumanına pasif maruz kalmasının kardiyak riski %20-30 artırdığı gösterilmiştir. Sigara içimi HDL kolesterol düzeyini düşürmekte ve LDL kolesterolün oksidasyonunu artırmakta, trombosit agregasyonunda artışa ve arter endotelinin hasarına yol açmaktadır. Sigara içenlerde kanın fibrinojen düzeyinin ve viskozitesinin arttığı gösterilmiştir.

### **2.3.2.3.Hipertansiyon:**

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (50). Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır (51) ve bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır.

Kardiyovasküler risk açısından daha önceki yıllarda bilinenin aksine sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, diyastolik kan basıncı kadar önemlidir. Artık izole sistolik hipertansiyonun da toplam kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından diyastolik kan basıncı kadar önemli olduğu bilinmekte ve etkili şekilde tedavisi önerilmektedir (52). Yine sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı da kardiyovasküler olay açısından artmış riskle ilişkilidir (53).



Hipertansiyonda koroner kalp hastalığı riskinin arttığını gösteren etkenler şunlardır; nabız basıncında artış, mikroalbuminüri (günde 30-300 mg), hiperürisemi, sol ventrikül hipertrofisi, dislipidemi, diyabet, obezitenin varlığı ve C-reaktif protein yüksekliği.

#### **2.3.2.4.Diyabet:**

DM, KAH için bağımsız bir risk faktörü olup, erkek ve kadında KAH riskini sırası ile iki ile dört kat artırmaktadır (54). MI hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, MI geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (55). Tip II DM' li hastalarda insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal bir lipoprotein profili mevcuttur. Bu hastalarda yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol ve artmış TG düzeyleri ile ilişkili bozuk bir lipoprotein profili mevcuttur (56).

Diyabet'in birkaç mekanizma ile ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir. Diyabette de sık rastlanan hipertrigliseridemi ve düşük HDL örüntüsü, bazı büyüme faktörleri ve hiperinsülineminin aterogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda tromboza eğilim de vardır. DM'de LDLK düzeyi normal olabilir, fakat küçük yoğun LDLK yüksek olabilir. Ayrıca lipoproteinler glikolize olabilir ve bu da fonksiyonlarında anormalliklere yol açar. DM'li hastaların sonuçta %80'inde koroner ateroskleroz gelişmektedir. Bunun ötesinde, kalp ve damar hastalık riskinin klinik diyabet ortaya çıkmadan çok önce arttığı gösterilmiştir.

Benzer biçimde, metabolik sendrom ve insülin direnci de majör kalp damar hastalığı risk faktörlerinden biridir. Diyabetik hastalarda koroner olayların çok sık görülmesi ve bu hastaların lezyonlarının yaygınlığı nedeniyle, DM artık kanıtlanmış koroner arter hastalığına eşit derecede riskli kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda mikroalbuminüri derecesinde nefropati bulunması risk oranını daha fazla artırır. Diyabetik hastalarda inme ve periferik damar hastalığı görülme sıklıkları da anlamlı derecede artmıştır (57).

Diyabetik hastalarda uzun dönemde koroner arter hastalığı riskinin azaltılması için mevcut risk faktörlerine müdahale gereklidir. Bu hastalarda sıklıkla eşlik eden obezite, hipertansiyon ve dislipidemi söz konusudur.

#### **2.3.2.5.Sedanter Yaşam Tarzı:**

Düzenli egzersiz miyokardın oksijen gereksinimini azaltır ve egzersiz kapasitesini artırır. Egzersiz yağlanmayı engelleyerek, DM insidansı ve kan basıncını düşürerek vasküler enflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkiler göstererek kalbi korur. Egzersizin kalbi koruyucu etkileri; vücuttaki yağlanmayı, diyabet insidansını, kan basıncını azaltması; vasküler enflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkiler göstermesidir. Egzersiz ayrıca endotel hücre fonksiyon bozukluğunu iyileştirir; insulin duyarlılığını ve endojen fibrinolizi artırır.

Egzersizle ilgili güncel öneri, şiddetli fiziksel aktiviteden ziyade, orta düzeyde fiziksel aktiviteyi vurgular ve haftanın çoğu günlerinde, 30 dakikalık orta düzeyde aktiviteyi hedefler (58). Aktivite epizodları, en az 10 dakika sürmelidir. Amaç, aşırı bir kardiyorespiratuvar form sağlamak değil, aktif bir yaşam tarzı edinmek ve bunu idame ettirmektir.

Düzenli fizik aktivite, ağırlığı kontrol etme özelliğine ek olarak, HDL kolesterolü yükseltir ve kemik kitlesi ve formunu korumaya yardımcı olur. Minör anksiyete ve depresyona karşı koruyucu olduğuna dair bulgular da vardır.

Egzersiz kişinin kendini iyi hissettiği zamanlarda, açken veya yemekten iki saat sonra, yeterli sıvı alınarak, çok sıcak, nemli ve aşırı güneşli olmayan ortamda, rahat elbise ve ayakkabı ile yapılmalı, yavaş başlamalı ve yavaş sonlandırılmalıdır. Aşırı yorgunluk, göğüste baskı, ağrı ve benzeri rahatsızlık, nefes darlığı, kas, iskelet ve eklem ağrısı gibi yakınmalar ortaya çıktığında egzersize devam etmemeli ve doktora başvurmalıdır (58).

#### **2.3.2.6.Obezite:**

Obezite ölçütü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ) [ağırlık (kilo)/boy'un (m) karesi] ölçütüyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamada VKİ:18.5-

24.9 normal, 25-29.9 kilo fazlalığı,  $\geq 30$  obezite,  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır (59). Obezite genel mortalitede de artışa yol açmaktadır. Tip 2 diyabeti olan olguların %67'sinde VKİ'nin kilo fazlalığı, yarısında ise obezite sınırlarında olduğu saptanmıştır. Eşlik eden metabolik anormallikler obezitenin derecesi ve süresi ile artmaktadır. Obez bireylerde CRP ve lipoprotein (a) düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (60).

Obeziteyi diğer koroner risk faktörlerinden ayıran başlıca özellik, bağımsız bir risk faktörü oluşu yanında hipertansiyon, hiperkolesterolemi, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi ve tip II DM gibi diğer birçok risk faktörüyle birliktelik göstermesidir. Obezite ile koroner arter hastalığı riski arasında doğrusal bir ilişki bulunduğu ve erişkin çağında orta derecede kilo alımının KAH riskini arttırdığı bilinmektedir.

### **2.3.3. Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri:**

#### **2.3.3.1. Homosistein:**

Homosistein diyetle bulunmayan nonesansiyel bir aminoasittir. Diyetle alınan metionin hücre boşluğunda vitamin B6 ve B12 ko-faktörlüğü ile homosisteine dönüştürülür. Artmış homosistein seviyelerinin düz kas hücre proliferasyonu ve endotel hasarı veya disfonksiyonu yoluyla ateroskleroza neden olduğuna inanılır (61-63).

Artmış homosisteinin endotel disfonksiyonu, LDL kolesterolün artmış oksidasyonu, arteriyel vazodilatasyonun bozulması, artmış trombosit aktivasyonu, inflamasyona yol açan interlökin 8 miktarının artması ve artmış oksidatif stres gibi olumsuz etkileri mevcuttur (52).

#### **2.3.3.2. İnflamatuar Belirteçler:**

Kardiyovasküler riski belirleme yönünden en çok incelenen inflamatuvar markırlar CRP ve fibrinojen'dir.

C-reaktif protein, karaciğerde üretilen bir akut faz proteindir ve protein inflamasyonun spesifik olmayan bir biyokimyasal belirteçidir.

Düzeyi akut inflamatuvar durumlarda veya doku hasarında geçici olarak 1000 kata kadar artmakta, kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir. Birçok çalışmada, CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinde yükselme ile seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün olaylarda kardiyovasküler riskin de arttığı görülmüştür. Fonksiyonel olarak CRP, vasküler hastalığın ilerlemesini de etkilemektedir. C-reaktif proteinin inflamatuvar reaksiyonda birçok olayı aktive ettiği in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir.

İnflamasyonun basit bir belirteci olmaktan çok daha fazlası olarak CRP, lokal adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması, endotel nitrik oksit biyoaktivitesinin azalması, makrofajlar tarafından LDL alımını etkilenmesi gibi çok sayıda mekanizma üzerinden damarın zedelenebilirliğini etkileyebilmektedir (64). CRP' nin yüksek duyarlıklı analiz ile ölçüldüğünde (Hs CRP) kişilerde; MI, inme, PAH ve ani ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (65). Artmış Hs CRP düzeyi tekrarlayan koroner olaylar, anjiyoplasti sonrası trombotik olaylar, kararsız angina pectoris ve koroner bypass sonrası kötü prognozla ilişkilidir (66).

Fibrinojen, CRP gibi bir akut faz reaktanıdır. Fibrinojen karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Trombin gibi pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu, trombosit agregasyonu ve düz kas hücre proliferasyonunu stimüle eder (67). Hipertansiyon, diyabet, sigara, obezite, hiperlipidemi ve menopoz gibi risk faktörleri yüksek fibrinojen düzeyleri ilişkili bulunurken egzersiz, hormon replasman tedavisi ve yüksek HDL kolesterol durumunda fibrinojen düzeyleri düşük bulunmuştur (68). CRP ile karşılaştırıldığında öngörücü değerinin daha kısıtlı olması nedeniyle fibrinojen düzeyi ölçümü klinikte sınırlı olarak kullanılmaktadır. Yine fibrinojen düzeyi kişiler arasında CRP' den daha geniş bir aralıkta değişiklik göstermektedir.

### **2.3.3.3. Lipoprotein (a):**

Lp (a) disülfid bağı ile apoprotein a polipeptid zincirine bağlanmış olan LDL partikülünden oluşmaktadır. Lp (a) plazminojen için yarışmalı bir inhibitör olup endojen fibrinolizisi baskıladığı öne sürülmüştür.

Lp (a) seviyelerinin yüksek bulunması; Kardiyovasküler hastalık, miyokard infarktüsü, beyin damar hastalığı, periferik damar hastalığı, balon anjiyoplasti sonrası restenoz veya safen ven bypas greft operasyonu sonrası restenoz arasında bağımsız bir ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (69).

Yeni risk faktörleri içerisinde Hs CRP, en yüksek öngörüselle değere sahiptir. Homosistein, fibrinojen ve lipoprotein (a)'nın aksine Hs CRP global risk öngörüsüne prognoza ilişkin verilerde eklemektedir (52).

#### **2.3.3.4. İnfeksiyon Ajanları:**

Hem virüslerin hem de bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların aterosklerotik plakların ilerlemesinde rol aldıkları düşünülmektedir. Özellikle Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, herpes simplex virus (HSV), Cytomegalo virus (CMV) ve Coxsaki virüsleri başlıca suçlanan patojenlerdir.

#### **2.4. Kadınlarda Koroner Arter Hastalığı:**

Kardiyovasküler hastalıklar kadınlarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (70). Kadınlar yaşlandıkça ve özellikle postmenapozal dönemde kardiyovasküler olay sıklığı artmaktadır. Bu durum östrojenin kardiyoprotektif etkisini kanıtlamaktadır. Problemin büyüklüğüne rağmen kadınlarda optimal primer ve sekonder korunma stratejileri, teşhis yöntemleri, medikal ve cerrahi tedaviye cevap konusundaki bilgiler erkeklerdekine oranla daha azdır. Bunun nedeni daha önce yapılan çalışmalara kadınların yeterince alınamaması, yetmiş yaşın altında semptomatik koroner arter hastalığı prevalansının kadınlarda düşük olması, hormonal etkiler ve semptomlarındaki farklılıklar olabilir. Koroner arter hastalığının epidemiyolojisi, prezentasyonu, risk faktörü prevalansı, fizyolojisi, teşhis yöntemlerine ve girişimlere cevap açısından iki cins arasında belirgin farklılıklar tespit edilmiştir. Ayrıca menopoz, hormon replasman tedavisi, oral kontraseptifler ve gebeliğe bağlı kalp hastalığı gibi yalnızca kadınları etkileyen faktörler vardır. Kadınlarda koroner arter hastalığı için en önemli risk faktörü, koroner arter hastalığının kadın hastalığı olarak düşünülmemesidir. Bu düşünce giderek azalmasına rağmen halen korunma, teşhis ve tedavi üzerinde önemli etkileri vardır (71).

Erkeklerin tersine, reproduktif çağıdaki kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar daha az sıklıkta görülmektedir. Bu avantaj menopoz sonrası azalmaktadır. Kadınlar yaşlandıkça azalan östrojen düzeyi ile kalp hastalıkları ve inmeye karşı olan direncin azaldığı gösterilmiştir (72). 60 yaşın üzerinde ise insidans her iki cinsiyette de birbirine eşittir ve dört kişiden birinde bu hastalık görülmektedir. Kadınlardaki koroner arter hastalığı için yaştan sonra gelen en önemli ikinci gösterge sistolik kan basıncıdır (73).

Koroner arter hastalığı risk faktörlerinin kadın ve erkeklerde eşit oranda önemli olmasına rağmen yol açtıkları etkilerin şiddeti cinsler arasında farklılık göstermektedir (74). Kadınlar genellikle risk ve müdahale çalışmalarında daha az temsil edilirler ve elde edilen veriler, kadınlar açısından yorumlanmakta çoğu zaman güçlük çekilerek, genellikle erkeklerden elde edilen veriler kadınlara genelleştirilirler (75).

Koroner arter hastalığı riski 20 (adet/gün) den fazla sigara içen kadınlarda içmeyenlere oranla 4 kat fazladır. Sigara içen kadınlardaki miyokard infarktüsü riski de içmeyenlere oranla üç ile altı kat daha fazladır (76). Hafif içicilerde (günde <5 adet) bu risk 2 kat artmaktadır. Sigara içen ve aynı zamanda hipertansif ve diyabetik olan, oral kontraseptif kullanan veya hiperkolesterolemisi olan kadınlarda bu risk daha da artmaktadır. Sigaranın bırakılması ile risk önemli ölçüde azalır. Koroner arter hastalığı riski olup sigara içen kadınlarda ateroskleroz önemli ölçüde ilerlemiş ve rekürren olaylar ve tekrarlayan revaskülarizasyonlar daha sık görülmüştür.

Artmış total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri 65 yaşın altındaki kadınlarda koroner arter hastalığı ile çok az ilişkilidir. Bu yaş grubundaki koroner arter hastalığı ile daha çok HDL kolesterol ilişkili olup arada ters bir orantı bulunmaktadır (77). Trigliseridler 65 yaş üstü kadınlarda koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (78).

Genel anlamda kadınlarda ve erkeklerde tavsiye edilen terapötik yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik lipid düşürücü stratejiler aynıdır ve agresif olarak uygulanmalıdır. Bununla beraber hormon replasman tedavisi düşük HDL kolesterol düzeyi olan kadınlarda primer tedavi olarak uygulanabilir (79). Östrojenin etkileri konvansiyonel lipid düşürücü tedaviye yardımcı olabilir (80). Östrojenin lipid düşürücü etkilerinin yanında koroner vazodilatasyon ve antioksidan özellikleri de bulunur (81).

Diyabet kadınlardaki koroner arter hastalığı riskini üç kat artırarak cinsiyete bağlı korunma avantajını nötralize etmektedir. Diyabetik kadınlardaki koroner arter hastalığı mortalite oranları, diyabetik olmayanlara oranla yedi kat daha fazladır. Diyabetik erkeklerde ise bu oran dört kattır (82). Kadınlarda obesite ve artmış yağ dağılımı koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabet aynı zamanda özellikle kadınlarda trigliseridde artış ve kadınlarda seviyesi yüksek olan HDL de azalmadan sorumludur (83).

Hipertansiyon kadınlar ve erkekler açısından koroner arter hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörü olup hiperlipidemi, sigara içimi, obesite ve diyabet ile birlikte olduğunda risk daha da artar. Antihipertansif tedavi genel mortaliteyi, kardiyak morbiditeyi ve inme insidansını azaltır; bu etki yaşlılarda daha belirgindir (84).

Kadınlarda koroner arter hastalığı için cinsiyete özel risk faktörleri vardır. Bunlardan birincisi oral kontraseptif kullanımıdır. Günümüzde düşük doz oral kontraseptifler genellikle etinil östradiol gibi sentetik bir östrojen türevi ve sentetik bir progestinden oluşur. Bir çok kadın için bu kombinasyon, kardiyovasküler açıdan ihmal edilebilir bir risk taşıır (85). Arteriyel venöz tromboz riski düşük olup artan yaş ve sigara içimiyle risk artar. Miyokard infarktüsü riski 35 yaş üstü ve sigara içen kadınlarda artar. Bu enfarktüs aterosklerozdan ziyade tromboemboli ile ilişkili gözükmetedir, zira oral kontraseptif kullanan kadınlarda anjiyografik koroner plak oranı daha azdır. Bir çok oral kontraseptif, kombinasyon formunda olduğundan lipid metabolizmasına etkileri estrojenik etkiyle (yüksek HDL ve TG, düşük LDL) progestajenik etkinin (düşük LDL, düşük HDL) toplamı olarak dolaşıma yansır. Günümüzde kullanılan preparatlarda gestajenik etki minimaldir (86).

Diğer bir cinsiyete özel risk faktörü menapozdur. Menopozla kadar overler hem östrojen hem de androjenik hormonlar üretirler. Üretim menopozla birlikte birden bire durmayıp yıllar içerisinde azalır. Koroner arter hastalığı riski artarak 75 yaşında erkekteki ile eşitlenir. Erken menopozla girmiş veya bilateral overektomi geçirmiş kadınlarda koroner arter hastalığı riski daha fazladır. Menopoz veya östrojen eksikliği koroner arter hastalığı açısından çeşitli risk faktörlerini artırır. LDL kolesterol artarken, HDL kolesterol azalır. Böylece total kolesterol /HDL kolesterol düzeyi oranı artar (87).

Diğer risk faktörlerinden yoksun olan menapoz öncesi bayanlarda kardiyovasküler hastalık olağandışıdır. NCEP postmenapozal durumu kardiyovasküler bir risk faktörü olarak görmektedir. (88) İki büyük epidemiyolojik çalışmada erken doğal menapoz kardiyovasküler hastalıkları tetikleyen bir risk olarak tanımlanmıştır. Birincisinde bu tanımlama sigara tiryakileri için ortaya konmuştur (89), ki bu durum ikinci çalışmada hiç sigara içmeyen kadınlar içinde aynıdır (90). HERS çalışmasındaki birincil ve ikincil korumalardaki diğer bir bulgu da menapozun direkt etkili olmadığı, hormon replasman tedavisi (HRT) eksikliğinden dolayı kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (91-93). Östrojen - progesteron replasmanının kardiyoprotektif etkisi yoktur, aksine zararı artırabilir. Sonuç olarak HRT kardiyovasküler hastalık riskini azaltıcı faktör olarak tavsiye edilemez.

Oofektomisi olsun veya olmasın histerektomili kadınlarda fatal ve nonfatal kardiyovasküler hastalık ve total mortalitede belirgin artış vardır. Bununla birlikte, bu kadınlar histerektomisi olmayan kadınlar ile karşılaştırıldıklarında hipertansiyona, diyabete, hiperlipidemiye, obeziteye ve az eğitilmiş olmaya yüksek oranla daha eğilimlidirler.

Kadınların erkeklere oranla daha az fiziksel aktiviteye sahip olmalarına rağmen, kadınlardaki yüksek fiziksel aktivite seviyeleri göstermiştir ki, kadınlar ölüme sebebiyet veren kardiyovasküler hastalık ve inmeye erkeklere oranla daha korunaklıdır.

Kardiyovasküler hastalık riskli hamilelerde sınırlı sayıda kanıt vardır. İlk hamileliği olan kadınlarda erken başlangıçlı preeklamsi gelişimi kardiyovasküler olayları tetikleyebilir. Fakat buna karşılık yine ilk hamileliği olan kadınlarda preeklamsi veya eklamsinin geç oluşu kardiyovasküler olayları tetikleme açısından anlamlı olmayabilir. Herhangi bir gebelik göz önüne alındığında yukarıdaki durumlar uzun vadede risk teşkil edebilir. Bu durumlar ilerleyen yaşlarda erken başlangıçlı preeklamsi, tekrar eden preeklamsi, gestasyonel hipertansiyon veya multiparlarda preeklamsi şeklinde görülebilir. Son dönem böbrek yetmezliği olan artmış koroner hastalık riskli hastalarda orta derece renal disfonksiyonun kardiyovasküler hastalık riskini yükselttiği ortaya konmuştur.



Ulusal Böbrek vakfı ve ACC/ AHA kılavuzları Kronik böbrek yetmezliğini kadınlar ve erkeklerde kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak görmektedir (94).

Günlük fazla alkol alımı hipertansiyon insidansındaki artışla ilişkilidir. Erkeklerdeki az alkol alımı kardiyoprotektif etkiye sahiptir. Fakat bu durum kadınlarda meme kanserinde potansiyel artışın bir sebebidir. Hafif ve orta içicilerde kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski azalmış, ağır içicilerde ise kardiyovasküler hastalığın yanısıra özellikle meme kanseri ve siroz insidansında artış görülmüştür.

Mikroalbüminüri vasküler hasar ve erken arteriyal hastalıkların bir belirtisi olabilir. Bu durum diyabet ve hipertansiyondan bağımsızdır.

Menapozdaki düşük kemik yoğunluğu kardiyovasküler hastalık için ek risk faktörü olabilir. Bir çalışmada kemik minerallerindeki standart deviasyon mortalitede ve birincil kardiyovasküler mortalitede %43 oranında menopozla ilişkilendirilmiştir (95). Bu ilişkilendirme en azından kümülatif östrojene maruz kalma ile açıklanabilir. Östrojene maruz kalmış kadınlarda daha az kemik kitlesi ve daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski beklenebilir. Yine de yakın zamanda kemik kitlesi kardiyovasküler risk ölçümünde kullanılabilir.

Kadınlarda gebelik sırasında total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri yükselmekte ve aterojenik karakterde dislipidemi gözlenmektedir. Bu dislipideminin uzun dönemde koroner arter hastalığı sıklığını artırıp arttırmadığına dair literatürde farklı bilgiler bulunmaktadır. Gebelik her ne kadar dislipidemi ve insülin rezistansında artış gibi ateroskleroza neden olabilecek sonuçlar doğursa da, HDL kolesterol de artış, nitrik oksit salınımı ve endotelial fonksiyonlarda iyileşme gibi antiaterojenik etkilerde sahiptir (96). Bu nedenle gebelik koroner arter hastalığı lehinde ve aleyhindeki dinamiklere sahiptir. Uzun dönemde bu dengelerin nasıl bir etki göstereceği belli değildir.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Karar no:06-2009/234) alındıktan sonra, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

#### **3.1.Hasta Seçimi:**

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda koroner anjiyografi yapılan 300 hasta ile yapıldı. Endikasyon gereği elektif koroner anjiyografisi yapılmış ve koroner arter hastalığı tanısı konulmuş kadın hastalarda anjiyografi işlemi esnasında ve retrospektif olarak telefonla aranarak gebelik sayısı ile ilgili bilgi alındı. Hasta dosyalarından kardiyak risk faktörleri, lipid profilleri kaydedildi. Anjiyografi sırasında çalışmaya dahil edilen hastalardan yazılı onay, telefonla ulaşılan hastalardan da ayrıntılı bilgi verilip çalışma detayları anlatıldıktan sonra sözlü onayları alındı.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1) Koroner anjiyografide ateroskleroz saptanmayan hastalar
- 2) Kalp kapak hastalığı olanlar
- 3) Kronik böbrek yetmezliği
- 4) Bilinen kronik sistemik hastalığı olan

#### **3.2.Anjiyografik İnceleme:**

Kliniğimiz bünyesinde, anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında, Philips Integris markalı cihaz ile standart teknikler kullanılarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların koroner anjiyografileri iki deneyimli kardiyolog tarafından arşiv CD'lerinden değerlendirildi ve ateroskleroz yükünün hesaplanması Gensini skoru kullanılarak yapıldı.

### **3.2.1.Ciddiyet (Gensini) Skorlaması:**

Koroner aterosklerozun ciddiyeti, koroner arterlerin lümenlerinin daralmasını evreleyerek, %1-%25 daralmaya 1, %26-%50 daralmaya 2, %51-%75 daralmaya 4, %76-%90 daralmaya 8, %91-%99 daralmaya 16 ve total oklüzyona 32 puan vermek kaydıyla uygulanan Gensini skorlaması ile değerlendirilmiştir. Bu skorlar daha sonra, lezyonun pozisyonunun önemine binaen belirlenmiş olan katsayılarla çarpılarak (LMCA için 5, proksimal LAD ve proksimal CX için 2,5 (CX dominant ise 3,5), LAD orta bölgesi için 1,5, distal LAD, ilk diagonal, proksimal, orta ve distal RCA, PDA, distal CX ve orta CX (CX dominantsa 2) ve OM için 1 ve ikinci diagonal ve PL için 0,5) toplanmaları sonucunda Gensini skoru elde edilmektedir.

### **3.3.İstatistiksel Analiz:**

“Windows için SPSS 11.0” kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı.  $p < 0.05$  olması anlamlı olarak kabul edildi. Cinsiyet gibi iki değerli değişkenler ve oranların karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Ölçülen değişkenlerin normal dağıldığı varsayılarak gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için student t-test, çoklu karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Sperman’ın bağıntı analizi yapıldı. Gerekli şekiller ve SPSS for Windows 11.0 ile yapıldı.

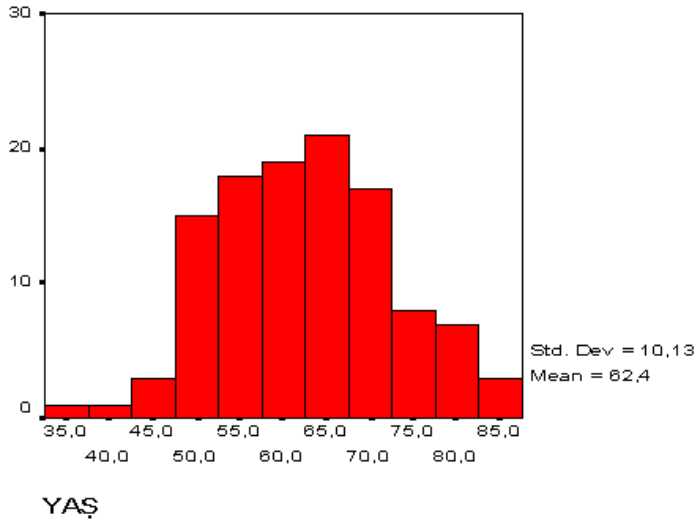
## 4. BULGULAR

Çalışmamız Ocak-Ağustos 2009 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yürütülmüş ve çalışmaya toplam 300 kadın hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada endikasyon gereği elektif koroner anjiyografisi yapılmış ve koroner arter hastalığı tanısı konulmuş kadın hastalarda prospektif ve retrospektif olarak inceleme yapılmıştır.

### 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri:

Çalışma endikasyon gereği koroner anjiyografi yapılmış olan toplam 300 kadın hasta ile yapıldı. Çalışmamıza dahil edilen 300 hastanın yaş ortalaması:  $62.42 \pm 10.1$  idi (Tablo 1).

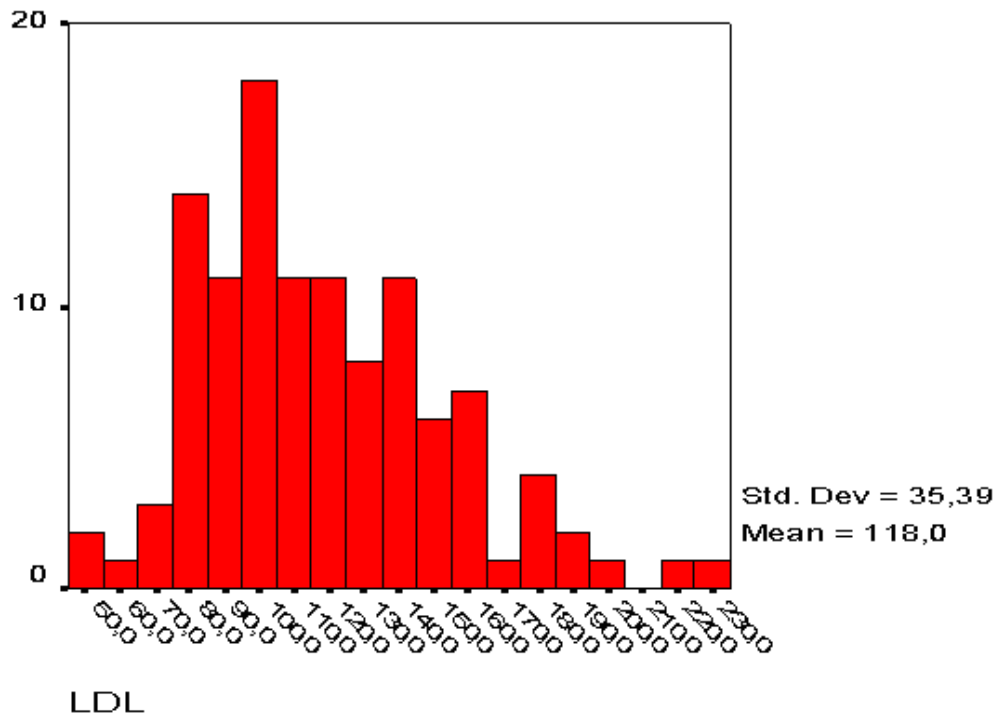
**Tablo 1.** Hastaların yaş ortalaması



### 4.2. Hastaların Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi:

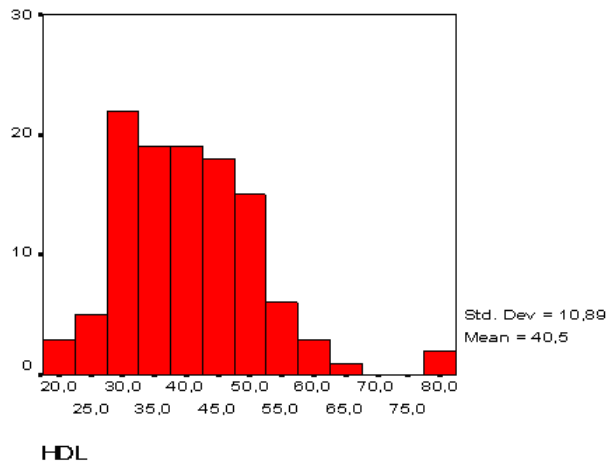
Lipid parametreleri olarak hastaların LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG değerlerine bakıldı. Hastaların LDL kolesterol ortalaması  $118.01 \pm 35.39$  olarak bulundu (Tablo 2).

**Tablo 2.** LDL Kolesterol Ortalaması

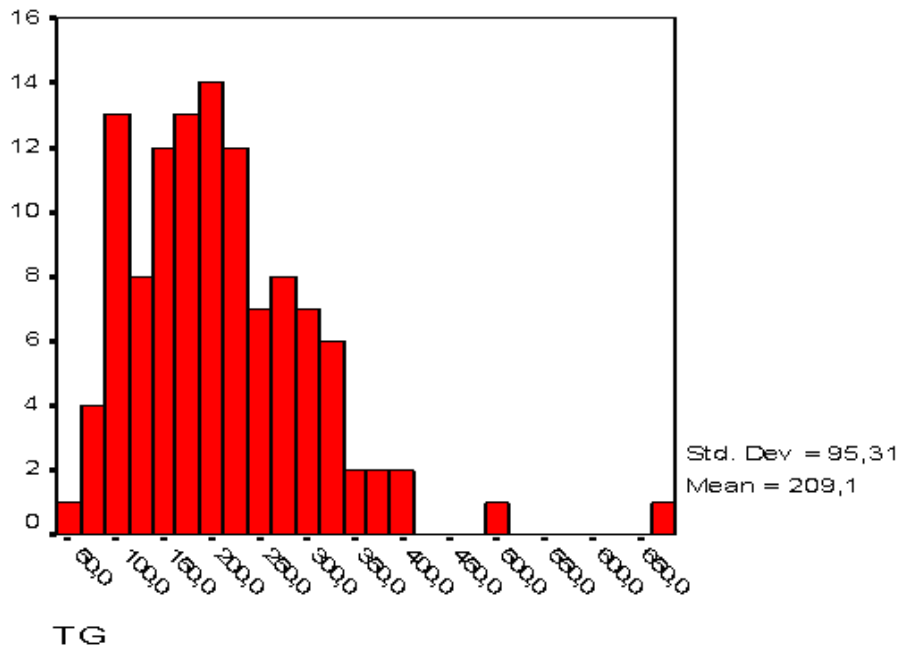


Hastaların HDL kolesterol ortalaması  $40.5 \pm 10.89$  olarak bulundu (Tablo 3).  
Trigliserit değerleri ortalaması  $209.1 \pm 95.31$  olarak bulundu (Tablo 4).

**Tablo 3.** HDL Kolesterol Ortalaması



**Tablo 4.** TG değerleri ortalaması



### 4.3. Hastaların Diğer Klinik Özellikleri:

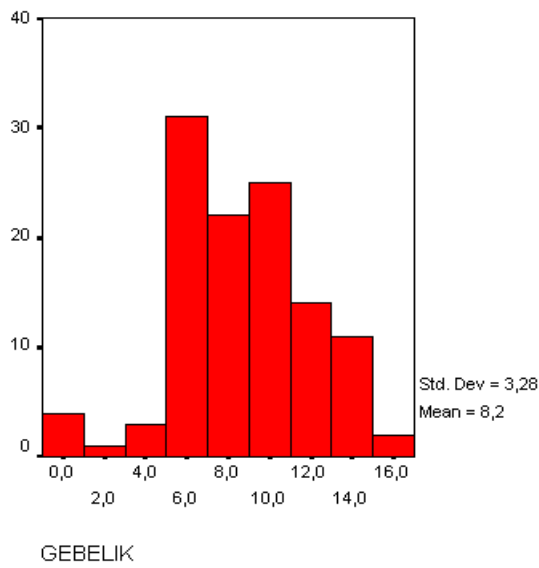
Hastaların diğer klinik özelliklerine bakıldığında 175 (%58.4)'inde hipertansiyon mevcuttu. 106 hasta diyabetik (%35.4), 29 hasta ise (%9.5) sigara kullanmakta idi (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hastaların diğer klinik özellikleri

	Hasta Sayısı	Oranı (%)
Hipertansiyon	175	58.4
Diyabet	106	35.4
Sigara Kullanımı	29	9.5

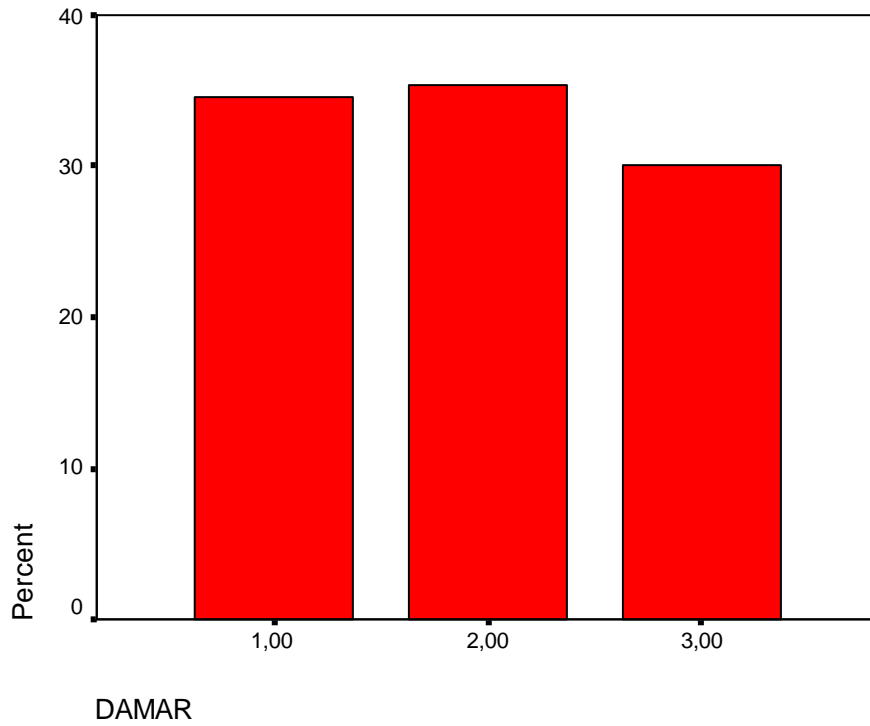
Hastaların gebelik sayısı ortalaması  $8.2 \pm 3.27$  olarak bulundu (Tablo 6).

**Tablo 6.** Gebelik Sayısı Ortalaması



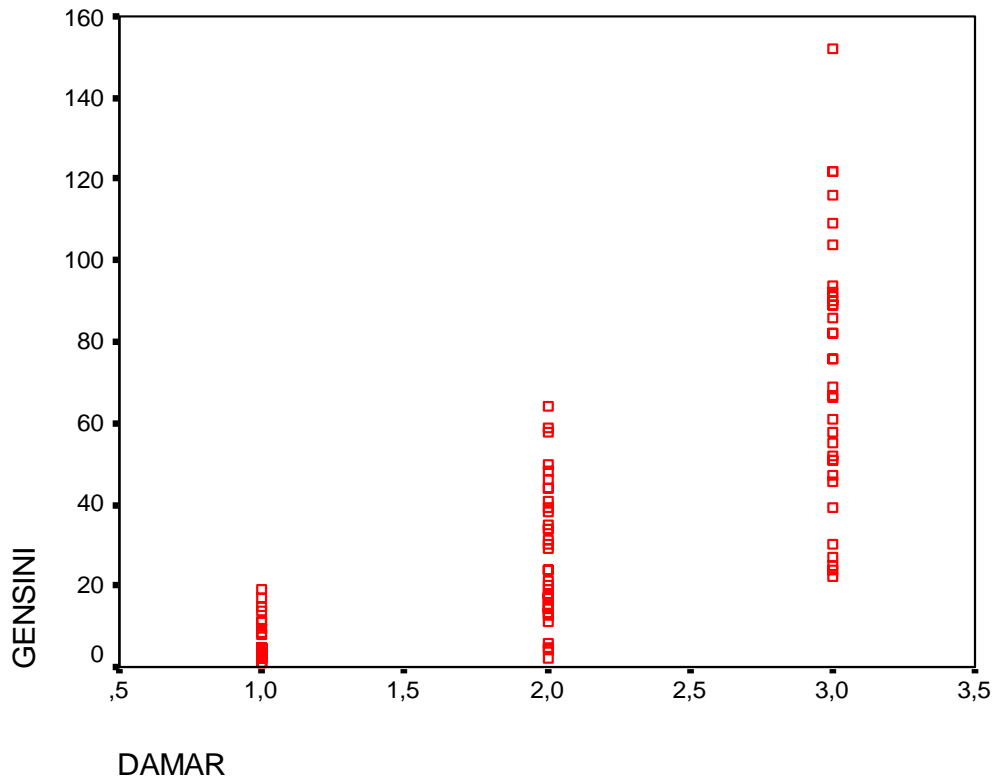
Hastaların 102'si tek damar (%34), 107'si iki damar (%35.5), 92'si üç damar (%30.5) hastası olarak tespit edildi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Hastalarda tutulan damar sayısı



Gensini skoru ile çok damar hastalığı arasında ileri düzeyde bir ilişki mevcuttu ( $p < 0.001$ ) (Tablo 8).



**Tablo 8.** Gensini skoru ile damar hastalığı arasındaki ilişki

Lipid parametreleri ile Gensini skoru arasındaki ilişki incelendiğinde sadece LDL kolesterol ile anlamlı ilişki göstermekte idi ( $p=0.036$ ). Yine Gensini skoru diyabet ile anlamlı ilişki göstermekte idi ( $p=0.003$ ). Lipid parametreleri ile Gensini skoru arasındaki ilişki incelendiğinde sadece LDL kolesterol ile anlamlı ilişki göstermekte idi ( $p=0.036$ ). HDL kolesterol ve TG ile Gensini skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Çalışma grubumuzda gebelik sayısı ile lipid parametreleri arasında bir korelasyon tesbit edilmedi. Benzer şekilde diyabet ve hipertansiyonda gebelik sayısı ile ilişkili değildi. Gebelik sayısı ve Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ( $p=0.61$ ). Yine gebelik ve çok damar hastalığı ile de anlamlı bir ilişki mevcut değildi ( $p=0.69$ ) Gensini skor bağımlı değişken regresyon analizi yapıldığında yaş ( $p=0.001$ ), diyabet ( $p=0.004$ ), HDL kolesterol ( $p=0.035$ ), LDL kolesterol ( $p=0.031$ ) Gensini skor ile anlamlı ilişki göstermekte idi.

## 5.TARTIŞMA

Endüstrileşmiş dünyada mortalite ve morbiditeye yol açan en önemli neden kardiyovasküler hastalıklardır (67). Kadınlardaki tüm ölümlerin yaklaşık üçte birinin koroner arter hastalıklarına bağlı olması onu, erkeklerde olduğu gibi, kadınlarda da ölümlerin en sık sebebi yapmaktadır. Son 20 yılda erkeklerdeki kardiyovasküler mortalitedeki düşüş kadınlarda beklenen ölçüde olmamıştır (97).

Erkeklerin tersine, reproduktif çağıdaki kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar daha az sıklıkta görülmektedir. Bu avantaj menopoz sonrası azalmaktadır. Kadınlar yaşlandıkça azalan östrojen düzeyi ile kalp hastalıkları ve inmeye karşı olan direncin azaldığı gösterilmiştir (72).

Yaptığımız çalışmada Gensini skoru ile çok damar hastalığı arasında ileri düzeyde bir ilişki mevcuttu ( $p<0.001$ ). Aynı zamanda Gensini skoru diyabet ile anlamlı ilişki göstermekte idi ( $p=0.003$ ). Diyabet kadınlardaki koroner arter hastalığı riskini üç kat artırarak cinsiyete bağlı korunma avantajını nötralize etmektedir.

Artmış total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri 65 yaşın altındaki kadınlarda koroner arter hastalığı ile çok az ilişkilidir. Bu yaş grubundaki koroner arter hastalığı ile daha çok HDL kolesterol ilişkili olup arada ters bir orantı bulunmaktadır (77). Trigliseridler 65 yaş üstü kadınlarda koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (78). Önemli prospektif çalışmalardan “Nurses' Health Study” doğum yapmamış kadınlarla karşılaştırıldığında çok doğum yapanlarda koroner arter hastalığında hafif bir artış olduğunu gösterirken, “Framingham Kalp Çalışması” tam tersi bir ilişki göstermiştir (3). Gebelik her ne kadar dislipidemi ve insülin rezistansında artış gibi ateroskleroza neden olabilecek sonuçlar doğursa da, HDL kolesterol de artış, nitrik oksit salınımı ve endotelial fonksiyonlarda iyileşme gibi antiaterojenik etkilerde sahiptir (4). Bu nedenle gebelik koroner arter hastalığı lehinde ve aleyhindeki dinamiklere sahiptir.

Çalışmamızda lipid parametreleri ile Gensini skoru arasındaki ilişki incelendiğinde sadece LDL kolesterol ile anlamlı ilişki göstermekte idi ( $p=0.036$ ). HDL kolesterol ve TG düzeyleri ile Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Çalışma grubumuzda gebelik sayısı ile lipid parametreleri arasında bir korelasyon tespit edilmedi. Benzer şekilde diyabet ve hipertansiyonda gebelik sayısı ile ilişkili değildi. Gebelik ve Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ( $p=0.61$ ). Yine gebelik ve çok damar hastalığı ile de anlamlı bir ilişki mevcut değildi ( $p=0.69$ )

Gensini skor bağımlı değişken regresyon analizi yapıldığında yaş ( $p=0.001$ ), diyabet ( $p=0.004$ ), HDL kolestrol ( $p=0.035$ ), LDL kolestrol ( $p=0.031$ ) Gensini skor ile anlamlı ilişki göstermekte idi. Çalışmamıza dahil edilen 300 hasta sayısının yetersiz olması çalışmanın limitasyonu olarak değerlendirilebilir.

## 6.SONUÇ

Bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1) Gensini skoru ile çok damar hastalığı arasında ileri düzeyde bir ilişki bulundu.
- 2) Gebelik sayısı ile aterosklerozun ciddiyeinin bir göstergesi olan Gensini skor arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- 3) Gebelik sayısı ile çok damar hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
- 4) Gebelik sayısı ile diyabet sıklığı arasında ilişki bulunmadı.
- 5) Gebelik sayısı ile hipertansiyon arasında ilişki bulunmadı.
- 6) Kan lipid parametreleri ile gebelik sayısı arasında ilişki bulunmadı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. NEJM. 1999;340:115-126.
2. Chiang AN, Yang ML, Hung JH, Chou P, Shyn SK, Ng HT. Alterations of serum lipid levels and their biological relevances during and after pregnancy. Life Sci. 1995;56:2367-2375.
3. Ness RB, Harris T, Cobb J, Flegal KM, Kelsey JL, Balanger A, et al. Number of pregnancies and the subsequent risk of cardiovascular disease. NEJM. 1993;328:1528-1533.
4. Wingrove CS, Garr E, Pickar JH, Dey M, Stevenson JC. Effects of estrogens on markers of vasoactive function in human coronary artery endothelial cells. Mol Cell Endoc. 1999;150:33-37.
5. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı. İstanbul, And Yayıncılık, 2003;1:1-4.
6. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. Circulation. 1999;99:1132-1137.
7. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of Disease Study. Lancet. 1997;349:1269-1276.
8. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji. Editör: Dursun AN, 1. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2003;1:2-14.

9. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders. 2005;35:921-939.
10. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. Lancet. 1999;354:1234-1241.
11. Kaş Y, Şahin M. Ateroskleroz, Aterotromboz ve Kardiyovasküler Korunma, İstanbul: Avantis Pharma Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi. 2003.
12. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glasgow S, Insuull WJr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. Circulation. 1992;85:391-405.
13. Schwartz SM, Helmark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. Physiol Rev. 1990;70:1177-209.
14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. NEJM. 1986;314:488-500.
15. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı. İstanbul, And Yayıncılık, 2003;2:1-3.
16. Reidy MA, Fingerle J, Lindner V. Factors controlling the development of arterial lesions after Injury. Circulation. 1992;86:11143-6.
17. Ross R, Glomset, JA. The pathogenesis of atherosclerosis. NEJM. 1976;295:420-5.

18. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *NEJM*. 1989;320:915-25.
19. Nagai M, Kamide K, Rakugi H, Takiuchi S, Imai M, Kida I. Role of Endothelin-1 Induced by Insulin in the Regulation of Vascular Cell Growth. *Am J Hypertens*. 2003;16:223-228.
20. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apoE-deficient Mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:842-843.
21. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med*. 2003;9:263-264.
22. Topol EJ, Califf RM, Thomas JD, Isner JM, Thompson PD, Young JB, et al. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2005;1:5-56.
23. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of Endothelial Dysfunction With Brachial Artery Ultrasound Scanning. *Am Heart J*. 2003;145:943-951.
24. Çurgunlu A. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA), Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz. *Folia Hipertansiyon Diyabet Ateroskleroz Dergisi*. 2005;5(1):5-8.
25. Yang Y, Loscalzo J. Regulation of Tissue Factor Expression in Human Microvascular Endothelial Cells by Nitric Oxide. *Circulation*. 2000;101:2144-2148.

26. Irving RJ, Noon JP, Watt GCM, Webb DJ, Walker BR. Activation of the Endothelin System in Insulin Resistance. *Q J Med.* 2001;94:321-326.
27. Sainani GS, Maru VG, Mehra AP. Role of Endothelin-1 in Genesis of coronary Artery Disease. *Indian Heart J.* 2005;57:121-127.
28. Wheatcroft SB, Kearney MT, Shah AM, Grieve DJ, Williams IL, Miell JP, et al. Vascular Endothelial Function and Blood Pressure Homeostasis in Mice Overexpressing IGF Binding Protein-1. *Diabetes.* 2003;52:2075-82.
29. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook.* 2008;715-1338.
30. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arteriosclerosis Thrombosis Vase Biol.* 1996;16:831-42.
31. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science.* 1991;251:788-91.
32. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochemical Society Transactions.* 2001;29(2):358-362.
33. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2003;168:99-106.



34. Ndrepepa G, Braun S, Beckerath Nv, Mehilli J, Gorchakova O, Vogt W. Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2005;360:178-186.
35. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*. 1997;272:20963-6.
36. Krieger M, Acton S, Ashkenas J, Pearson A, Penman M, Resnick D. Molecular flypaper, host defense, and atherosclerosis. *J Biol Chem*. 1993;268:4569-72.
37. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı. İstanbul, And Yayıncılık, 2003;1:1-8.
38. Bayram AA. Tanısı yeni konulmuş hipertansiyon, Hiperlipidemi ile hipertansiyon ve hiperlipidemisi birlikte bulunan bireylerin diyet yağ asidi örüntüsü ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniv. Sağlık Bilimleri Ens. Diyetetik Prog. Ankara. 2006.
39. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı. İstanbul, And Yayıncılık, 2003;1:2-7.
40. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith SJr, Fuster V. Assesment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assesment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100:1481-1492.

41. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
42. Hergenç G. Lipoprotein Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine Sciences*. 2005;1(20):1-11.
43. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation*. 1992;85:1927-1938.
44. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421.
45. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol*. 1989;63:42-47.
46. Genest JJr, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*. 1992;85:2025-2033.

47. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American Collage of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *Circulation*. 2003;107-149.
48. Wilhelmsson C, Elmfeldt D, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet*. 1975;1:415-19.
49. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders. 2005;36:939-959.
50. Kannel WP: Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275:1571-76.
51. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1989;130:469-80.
52. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders. 2005;36:939-959.
53. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, DenHold E, Boissel JP. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355:865-872.

54. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-1140.
55. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1998;339:229-234.
56. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition. 2001:1377-1387.
57. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri. TKD, 2006.
58. Pate RR, Pratt M, Blair SN. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995;273:402-7.
59. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 2000.
60. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer X, Fuster V. Obesity as a risk factor in coronary artery disease. *Am Heart J*. 2001;142:1102-7.
61. Celejermajer DS, Sorenson K, Ryalls M. Impaired endothelial function occurs in systemic arteries of children with homozygous homocysteinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:854-58.

62. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res.* 1980;18:113-21.
63. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91:6369-73.
64. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102:2165-2168.
65. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation.* 2002;105:2595-2596.
66. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP. Inflammation and long term mortality after non- ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation.* 2002;105:1412-1415.
67. Griffin BP, Topol EJ. *Manual of Cardiovascular Medicine.* Lippincott Williams & Wilkins, 2th Edition USA, 2004;525:550-555.
68. Weksler BB. Hemostasis and thrombosis in Douglas PS (ed): *Cardiovascular health and disease in women.* Philadelphia, WB Saunders. 1993;58:231-38.
69. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, Despres JP, Lamarche B, Lupien PJ, Dagenais GR. Is lipoprotein (a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *JACC.* 1998;31:519-525.

70. Griffin BP, Topol EJ. Manual of Cardiovascular Medicine. Lippincott Williams & Wilkins. USA 2000;28:482-88.
71. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (edited by) Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, 6th ed. Elsevier Saunders. 2003;58:2038-44.
72. Roger VL, Jacobsen SJ, Weston SA. Trends in Heart Disease Deaths in Olmstead County Minnesota. 1979-1994, Mayo Clin Proc. 1999;74:651-55.
73. Brozinlea V, Padmos J. Coronary Heart Disease Risk Factors in Woman. Eurheart J. 1994;15:1571-87.
74. Higginbottom MB, Morris KG, Coleman RE, Cobb FR. Sex related differences in the normal cardiac response to upright exercise. Circulation. 1984;7:33:62-70.
75. Khaw KT. Where are the women in studies of coronary heart disease. BMJ. 1993;306:1145-6.
76. Parish S, Collins R. Petoral cigarette smoking tar yields and nonfatal MI 10.000 Cases And 32.600 Controls in UK. BMJ. 1995;311:471-7.
77. Millers VT. Lipids, lipoproteins, women and cardiovascular disease. Atherosclerosis. 1994;39:108-573.
78. La Rosa JC. Triglycerids and coronary risk in women and the elderly. Intern Med. 1997;157:961-74.
79. Summary of the second report of the national cholesterol education programme (NCEP). JAMA. 1993;269:3015-22.

80. Darlin GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women, *NEJM*. 1997;337:595-98.
81. Kok KK, Cardilla C, Bui Mn. Vascular effects of cholesterol lowering therapies in hypercholesterolemic post menopausal women. *Circulation*. 1999;99:354-63.
82. Manson SE, Colditz GA, Stamdfirms. A prospective study of maturity onset diabetes mellitus and risk of kah and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991;151:1141-7.
83. Diabetic control and complications trial research group, the effect of intensive treatment of on development of the progression of longterm complications in insulin dependent diabetic mellitus. *NEJM*. 1993;329:977-86.
84. Hayes SN, Taler SJ. Hypertension in women: Current understanding of gender differences. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:157-59.
85. Chason-Taberl Stampfer MJ. Epidemiology of oral conraceptives and myocardial infarction: results of the MICA Case Control Study. *BMJ*. 1999;318:1579-83.
86. Dunn N, Thorogood M, Faragher. Oral contraceptives and Myocardial Infarction: Results of the MICA Case Control Study. *BMJ*. 1999;319:1579-88.
87. Lobo RA. Hormones, hormonel replacement therapy and heart disease in women. Philadelphia, WB Saunders. 1993;142:153-69.

88. Shearman AM, Cupples LA, Demissie S, Peter I. Association between estrogen receptor alpha gene variation and cardiovascular disease. *JAMA*. 2003;290:2263-66.
89. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 1999;159:1061-69.
90. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol*. 2005;162:1089-95.
91. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-28.
92. Hulley S, Grady D, Bush T. For the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280:605-14.
93. Grady D, Herrington D, Bittner V. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288:49-55.
94. Tibblin G. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:1-8.
95. Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med*. 1999;106:273-77.



96. Wingrove CS, Garr E, Pickar JH, Dey M, Stevenson JC. Effects of estrogens on markers of vasoactive function in human coronary artery endothelial cells. *Mol Cell Endoc.* 1999;150:33-37.
97. Mosca L, Manson IE, Sutherland SE. Cardiovascular disease in women. *Circulation.* 1997;96:2468-76.