



GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

AORT KAPAK SKLEROZU, MİTRAL ANNÜLER KALSİFİKASYON VE
AORT KÖKÜ KALSİFİKASYONUNUN
KORONER ANJİYOGRAFİK GENSİNİ SKORU VE RİSK FAKTÖRLERİYLE
İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

AHMET AYHAN DÜNDAR

EKİM 2004

AORT KAPAK SKLEROZU, MİTRAL ANNÜLER KALSİFİKASYON VE
AORT KÖKÜ KALSİFİKASYONUNUN
KORONER ANJİYOĞRAFİK GENSİNİ SKORU VE RİSK FAKTÖRLERİYLE
İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Gaziantep Üniversitesi

Ahmet Ayhan DÜNDAR
Ekim-2004

ÖZ

**AORT KAPAK SKLEROZU, MİTRAL ANNÜLER KALSİFİKASYON VE
AORT KÖKÜ KALSİFİKASYONUNUN
KORONER ANJİYOGRAFİK GENSİNİ SKORU VE RİSK FAKTÖRLERİYLE
İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DÜNDAR, Ahmet Ayhan

Uzmanlık Tezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet AKSOY

Ekim 2004, 88 sayfa

Çalışmamızda amacımız, noninvazif yöntem olan transtorasik ekokardiyografi aracılığıyla aort kapak sklerozu, mitral annüler kalsifikasyon ve aort kökü kalsifikasyonunun, koroner anjiyografik Gensini skoru ve koroner risk faktörleriyle ilişkilerini incelemektir. Çalışma 92'si erkek (% 63.0) ve 54'ü kadın (% 37.0), toplam 146 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 26 ile 80 arasında değişmekte olup; olguların ortalama yaşı 52.74 ± 8.93 'tür. Olguların %54'ü stabil angina pectoris, %46'sı akut koroner sendrom tanılarına sahipti. Bütün olgular koroner anjiyografi öncesi muayene edilerek yaş, cins, ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü, diyabet, hipertansiyon, lipid profili, sigara kullanımı, beden kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresine ait bilgiler kaydedildi. Koroner anjiyografi sonrası olguların tedavileri düzenlendikten sonra tümüne 1 ayı geçmeyecek şekilde transtorasik ekokardiyografi randevusu verildi. Taburcu edilme öncesi 12 saatlik açlık biyokimyası alındı.

Transtorasik ekokardiyografi ile olgularda aort kapak sklerozu, mitral annüler kalsifikasyon ve aort kökü kalsifikasyon varlığı ve derecesi değerlendirildi. Koroner arter hastalığının şiddetinin belirlenmesinde Gensini skora sistemi kullanıldı.

Ekokardiyografik bulgularla, koroner arter hastalığı ve koroner risk faktörleri arasındaki ilişkinin analizleri sonucunda; aort kapak sklerozu olan olguların yaş ortalamaları, olmayan olguların yaş ortalamalarından ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$). Aort kapak sklerozu olan olgularda; erkek olguların oranı kadın olguların oranından ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$). Aort kapak sklerozu ile hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı ve aile öyküsü varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Aort kapak sklerozu olan olguların trigliserit değerleri, aort kapak sklerozu olmayan olguların trigliserit değerlerinden ileri düzeyde anlamlı yüksek iken ($p<0,01$), aort kapak sklerozu ile olguların kolesterol düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Aort kapak sklerozu ile mitral annüler kalsifikasyon arasında anlamlı ($p<0,05$), aort kapak sklerozu ile aort kökü kalsifikasyonu arasında ileri düzeyde anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$). Aort kapak sklerozu olan olguların Gensini skorları, aort kapak sklerozu olmayan olguların Gensini skorlarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$). Aort kapak sklerozu ile koroner arter hastalığı arasında ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$).

Sonuç olarak, aort kapak sklerozu, aort kökü kalsifikasyonu ve mitral annüler kalsifikasyon ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki yakın ilişki varlığına ek olarak bizim çalışmamız bu dejeneratif patolojilerin aynı zamanda koroner arter hastalığı varlığı ve ciddiyetini göstermesi anlamında önemlidir.

Anahtar kelimeler: Aort kapak sklerozu, mitral annüler kalsifikasyon, aort kökü kalsifikasyonu.

ABSTRACT**EVALUATION OF THE RELATION OF AORTIC VALVE SCLEROSIS, MITRAL
ANNULAR CALCIFICATION AND AORTIC ROOT SCLEROSIS
WITH CORONARY ANGIOGRAPHIC GENSINI SCORING
AND CARDIAC RISK FACTORS**

DÜNDAR, Ahmet Ayhan

Residency Thesis, Department of Cardiology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet AKSOY

October 2004, 88 pages

We aimed to compare the aortic valve sclerosis, mitral annular calcification and aortic root calcification by means of noninvasive method of transthoracic echocardiography with coronary risk factors and coronary angiographic Gensini score. We investigated 146 subjects (92 male and 54 female) between ages 26-80 (mean age $52,74 \pm 8,93$). Of these, %54 of cases presented with stable angina pectoris and %46 with acute coronary syndrome. All of the subjects were evaluated before coronary angiography and findings of age, sex, family history of premature coronary artery disease, diabetes, hypertension, lipid profile, smoking, body mass index, waist and hip circumference were recorded. After management of the medical treatments of subjects who had undergone coronary angiography, appointment for transthoracic echocardiography examination not delayed than 1 month had been given to all of them. Twelve hour fasting blood sample was taken before discharge. Existence and degree of aortic valve sclerosis, mitral annular calcification and aortic root calcification had been evaluated by transthoracic echocardiography. Gensini scoring system was used for determination of the severity of coronary artery disease.

Results of analysing the association between echocardiographic findings, coronary artery disease and coronary risk factors are as follows; mean ages of subjects with aortic valve sclerosis were significantly higher than mean ages of subjects without aortic valve sclerosis ($p < 0,01$). Of patients with aortic valve sclerosis, ratio of male subjects was significantly higher than females ($p < 0,01$). Aortic valve sclerosis was not significantly associated with hypertension, diabetes, smoking family history of premature coronary artery disease ($p > 0,05$). While triglyceride levels of subjects with aortic valve sclerosis was significantly higher than levels of subjects without aortic valve sclerosis ($p < 0,01$), there was not any significant relation between aortic valve sclerosis and cholesterol levels ($p > 0,05$). Aortic valve sclerosis was significantly associated with mitral annular calcification ($p < 0,05$) and highly significant associated with aortic root calcification ($p < 0,01$). Gensini scores of subjects with aortic valve sclerosis was statistically significantly higher than scores of subjects without aortic valve sclerosis ($p < 0,01$). There was a highly significant relation between aortic valve sclerosis and coronary artery disease ($p < 0,01$).

In conclusion, our study has shown that aortic valve sclerosis, mitral annular calcification and aortic root calcification is closely related with cardiovascular mortality and morbidity. In addition, showing the relation of these degenerative pathologies with existence and severity of coronary artery disease makes our study important.

Keywords: Aortic valve sclerosis, mitral annular calcification, aortic root calcification.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca beni her konuda destekleyen ve desteklerini sürdüren hocalarıma, tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Aksoy'a, bu çalışmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Vedat Davutoğlu'na, Dr. Meral Uyar'a, Dr. Serdar Türkmen'e ve değerli çalışma arkadaşlarıma hepsine sonsuz teşekkürler.

Dr. Ayhan Dünder

KISALTMALAR

AGEs	Argillenmiş glikolizasyon ürünleri
AMI	Akut miyokard infarktüsü
AOKK	Aort kökü kalsifikasyonu
Apo A	Apolipoprotein A
Apo B	Apolipoprotein B
AVS	Aort kapak sklerozu
BKİ	Beden kitle indeksi
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRP	C- reaktif protein
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
EDRF	Endotel kökenli gevşeme faktörü
EIBT	Elektron ışını bilgisayarlı tomografi
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
ICAM-1	İnterselüler adezyon molekülü-1
IDL	Orta yoğunluklu lipoprotein
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
HSP	Isı şok proteini
KAH	Koroner arter hastalığı
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MAK	Mitral annüler kalsifikasyon
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NO	Nitrik oksit
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PDAY	The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (Gençlerde aterosklerozun patobiyolojik belirleyicileri)

PET	Pozitron emisyon tomografi
SAA	Serum amiloid A
TNF-ALFA	Tümör nekroz faktör-alfa
TxA₂	Tromboksan A ₂
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VSMCs	Vasküler düz kas hücreleri
WBC	Beyaz kan hücresi

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: AVS'ye göre demografik özellikler.....	55
TABLO 2: AVS'ye göre kan değerleri karşılaştırılması.....	57
TABLO 3: AVS ile AVS derecesi, MAK, MAK derecesi ve AOKK ilişkisi.....	59
TABLO 4: AVS'nin koroner arter hastalığı varlığı, damar tutulumu ve Gensini skoru yönünden değerlendirilmesi.....	61
TABLO 5: Gensini skoruna göre AVS için cut off tablosu.....	61
TABLO 6: MAK'a göre demografik özellikler.....	62
TABLO 7: MAK'a göre kan değerleri karşılaştırılması.....	63
TABLO 8: MAK ile AVS, AVS derecesi, MAK derecesi ve AOKK ilişkisi.....	64
TABLO 9: MAK ile Gensini skoru, koroner arter hastalığı varlığı ve damar sayısı ilişkisi.....	66
TABLO 10: AOKK için demografik özellikler.....	67
TABLO 11: AOKK'ye göre kan değerleri karşılaştırması.....	68
TABLO 12: AOKK ile AVS derecesi ve MAK derecesi ilişkisi.....	69

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: AVS durumunun yaş ortalamalarına göre değerlendirilmesi.....	56
ŞEKİL 2: Cinsiyet ve menapoz durumunun AVS dağılımı.....	56
ŞEKİL 3: AVS derecesine göre olguların dağılımı.....	58
ŞEKİL 4: MAK varlığı, MAK derecesi ve AOKK dağılımları.....	60
ŞEKİL 5: AVS derecesi, MAK derecesi ve AOKK durumunun MAK varlığına göre dağılımı.....	65

İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.ATEROSKLEROZUN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.2. ATEROSKLEROZUN TANIMI VE TEMEL ÖZELLİKLERİ.....	3
2.3. ATEROGENEZDE HÜCRESEL ROLLER.....	7
2.3.1. ENDOTELYAL HÜCRELER.....	7
2.3.2. İNFLAMATUAR HÜCRELER.....	9
2.3.3. VASKÜLER DÜZ KAS HÜCRELERİ.....	10
2.4. HÜCRESEL ETKİLEŞİMLER VE LEZYON STABİLİTESİ.....	11
2.5. ATEROSKLEROZDAKİ İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER.....	11
2.6. PLAK AKTİVASYONU VE KLİNİK SENDROMLARIN OLUŞUMU.....	12
2.7. ATEROSKLEROZ İÇİN TEMEL RISK FAKTÖRLERİ.....	14
2.7.1. DİYABET.....	15
2.7.1.1. TİP 1 DİYABETLİLERDE KORONER ARTER HASTALIĞI.....	16
2.7.1.2. TİP 2 DİYABETLİLERDE KORONER ARTER HASTALIĞI.....	16
2.7.1.3. DİYABETİN PATOGENEZİ.....	18
2.7.2. HİPERTANSİYON.....	20
2.7.3. DİSLİPIDEMİLER.....	22
2.7.4. SİGARA.....	25
2.7.5. CİNSİYET.....	27
2.7.6. YAŞ.....	28
2.7.7. FİZİKSEL İNAKTİVİTE.....	29
2.7.8. OBEZİTE.....	30

2.7.9. ALKOL.....	31
2.7.10. PSİKOSOSYAL ETKENLER.....	32
2.8.1. SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİ.....	32
2.8.1. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ.....	32
2.8.2. BAZAL BEYAZ KAN HÜCRE SAYISI.....	37
2.8.3. ISI ŞOK PROTEİNİ 60 VE 65.....	37
2.8.4. KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİTİK SİSTEM ANORMALLİKLERİ.....	38
2.8.5. KALSİYUM VE KORONER ARTER HASTALIĞI.....	39
2.8.6. KAROTİS İNTİMA-MEDIA KALINLIĞI.....	39
2.8.7. ANJİYOTENSİN, OKSİDATİF STRES VE ATEROSKLEROZ.....	40
2.8.8. AORT SKLEROZU VE ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	41
2.9. NONİNVAZİF GÖRÜNTÜLEME METODLARIYLA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZUN TAYİNİ.....	41
2.9.1. NÜKLEER GÖRÜNTÜLEME.....	41
2.9.2. KALBİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİSİ.....	44
2.9.3. KALBİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMESİ.....	47
2.9.4. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ.....	48
2.9.5. EKOKARDİYOGRAFİ VE VALVÜLER KALSİFİKASYONLAR.....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	74
7. KAYNAKLAR.....	75

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz, insanlarda, dünya genelinde, en önde gelen ölüm nedenidir. Geleneksel olarak gelişmiş ülkelerin bir problemi olduğu kabul edilmesine rağmen, bu tablo günümüzde değişmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde, enfeksiyon hastalıkları ile savaşın başarılı olması, çok sayıda kişinin, geç orta yaş dönemi ve yaşlılık dönemine kadar yaşamasına yol açmıştır. Sonuç olarak, ateroskleroz tüm dünyada en önde gelen ölüm nedeni haline gelmiştir.

Semptomatik ateroskerozu olan hastaların izlemi ve bakımı, geleneksel olarak tıbbi uygulamanın birçok dalları arasında paylaştırılmıştır. Ateroskleroz, birden fazla hastalığa neden olan bir patofizyolojik süreç olarak kabul edilir. Kardiyologlar, koroner hastalıkla, nörologlar, serebrovasküler hastalıkla ve damar cerrahları, karotis ve periferik arterlerdeki aterosklerozla ilgilenirler. Aslında bu ayrım tamamen sunidir, çünkü ateroskleroz sistemik bir hastalıktır. Arteriyel ağacın değişik bölgelerini etkileyen ateroskleroz için, modifiye edilebilir risk faktörleri arasındaki dengenin biraz farklı olduğu ve abdominal aort anevrizması için risk faktörlerinin aynı olmadığı, doğru olmasına rağmen, bir arteriyel bölgede semptomatik hastalığı olan kişilerde, diğer tüm bölgelerde risk yüksektir.

Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik karmaşıklığına rağmen, ateroskleroz önlenilebilir bir hastalıktır. Bu söylem, kişileri ve toplumları içeren araştırmalarla, primer ve sekonder prevansiyon stratejilerinin sistematik hale getirilmesi gerektiğinin önemini vurgular.

Ateroskleroz ile epidemiyolojik olarak bağlantılı olan bazı faktörler vardır ve bunlardan en az üçü (hiperkolesterolemi, inflamasyon ve hipertansiyon) patogenetik düzen içine yerleştirilebilir. Bu nedenle, son çıkarımımız, aterosklerozun gerçek bir multifaktöryel hastalık olduğudur. Aterosklerotik plakların oluşması, ilerleyişi ve aktivasyonu, metabolik, inflamatuvar, hemodinamik ve

hemostatik faktörler arasındaki etkileşimi gerektirir. Bunların hepsi, önemli tanı ve tedavi hedefleri olabilir ve bu majör hastalığa karşı noninvazif ve kolay uygulanabilir yeni tanı yöntemleri ve yeni tedavi alternatifleri geliştirmeye çalışılırken, tüm bu yollar araştırılmaya değerdir.

Yöremiz koroner arter hastalığı ve koroner risk faktörleri yönünden endemik bölge olması nedeniyle aterosklerozun subklinik olarak önceden değerlendirimi önem kazanmaktadır. Amacımız noninvazif yöntem olan transtorasik ekokardiyografi aracılığıyla, aort kapak sklerozu, mitral annüler kalsifikasyon ve aort kökü kalsifikasyonunun, koroner anjiyografik Gensini skoru ve koroner risk faktörleriyle olan ilişkilerini incelemektir. Ayrıca çalışmamızda bu üç dejeneratif patolojinin birbirleriyle olan ilişkilerini de incelemeyi amaçladık..

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. ATEROSKLEROZUN EPİDEMİYOLOJİSİ

Ateroskleroz, Batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Dünya sağlık örgütü (DSÖ), aterosklerozun, yakın gelecekte, tüm dünyada da, mortalitenin birinci nedeni olacağını bildirmiştir. 1700'lü yıllardan bu yana endüstrilizasyonun artması kardiyovasküler hastalığı epidemik hale getirmiştir. Artmış tütün kullanımı, fiziksel aktivitenin azalması, kalori, yağ ve kolesterol düzeyi yüksek diyetle beslenme alışkanlığı bu epideminin en önemli nedenleridir. Hastalığın bu katastrofik seyrine rağmen geçen on yıl içinde meydana gelen gelişmeler, yaşam biçimi modifikasyonu ve ilaç tedavisi ile birleştiğinde hastalığın progresyonunun yavaşlatıldığı tespit edilmiştir (1).

2.2. ATEROSKLEROZUN TANIMI VE TEMEL ÖZELLİKLERİ

Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel 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 mürsküler arterlerin media tabakasının kalsifikasyonu ile karakterize olan Mönckeberg'in mediyal kalsifik sklerozudur. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık görülen ve en önemli formudur ve bu iki terim bazen aynı anlamda kullanılır (1).

Geçtiğimiz yüzyılda, ateroskleroz patogeneziyle ilgili bir çok varsayım ortaya atılmış ve söz konusu hastalığın nedeni olarak lipid birikmesi, yüksek kolesterol düzeyleri, tromboz, arter zedelenmesi, hemodinamik olaylar, enfeksiyonlar ve hatta yaşlanma bile ileri sürülmüştür. Tek noktaya odaklanan bu varsayımların hepsinde de bir gerçek payı bulunmasına karşılık, günümüzde bu faktörlerin hepsinin aterosklerotik sürecin belli dönemlerinde etkili olabileceği görüşü kabul

görmektedir. En genel anlamda ateroskleroz sürecinin; zararlı ve inflamatuvar uyarıları, yerel hemodinamik ortamı, genetik etkileri ve bunların sonucunda ortaya çıkan, hiperlipidemik ya da dislipoproteinemik bir ortamda arter duvarının kendini onarma yönündeki yanıtlarını kapsayan, birbiriyle etkileşim içindeki çok sa olduğu söylenebilir. Günümüzde, aterosklerotik lezyonların, hemodinamik stresin düşük olduğu alanlarda ortaya çıkması olası görünmektedir. Bu alanlarda moleküller ve hücreler (lipid ve lipoproteinler, periferik kan monositleri ve lenfositler) daha uzun süre kalmakta ve temas ettikleri endotelle zamana bağımlı etkileşimleri daha kolaylaşmaktadır. İnsanlardaki aterosklerotik lezyonların rastgele biçimde oluşmadıkları, tersine, önceden tahmin edilebilir fokal topoğrafya özellikleri taşıdıkları kesin olarak belirlenmiştir (2).

Bu hemodinamik zeminde, plazma lipoproteinlerinin intimaya fokal olarak girmesinde ve birikmesindeki artış, aterojenez basamaklarının değişmez bir yapı taşıdır. "İntima içine girme" ve "birikme", öneri olarak sunulan terimlerdir; çünkü lipoproteinlerin net birikimi olasılıkla; endotelyal geçirgenlik, temizleme mekanizmaları ve bunların intimadaki fibriler ve fibriler olmayan bağ dokusu bileşenleri tarafından tutulması ile bağlanması arasındaki dinamik dengeyi yansıtmaktadır. Lipoproteinlerin geçirgenliğini düzenleme ya da etkileme olasılığı bulunan etmenler tam olarak anlaşılammakla birlikte, endotel yüzeyindeki anyonik ortamın, endotelyal glikokalikslerin ve vazoaktif maddelerin rolü olabilir. Endotelyal hücrelerde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörleri bulunmakla birlikte, LDL endotelyal geçirgenliğinin reseptörler tarafından düzenlendiğini gösteren kanıt yoktur; bu reseptörlerin LDL'yi lizozomlara yönlendirdiği düşünülmektedir (1).

Erken aterojenezde önem taşıyan diğer önemli belirleyici de arter intimasında net oksidatif stresin artmasıdır. Bu stres durumu, bir yandaki reaktif oksijen türlerinin üretimi ile öte yandaki çeşitli antioksidan savunma mekanizmalarının verimliliği arasındaki dinamik dengeyi yansıtır. Reaktif oksijen türlerinin hücresel kaynakları; endotel hücreleri, intimadaki düz kas hücreleri ve intimadaki etkinleşmiş monosit kökenli makrofajlardır. İntimadaki net oksidatif stresin güçlenmesiyle ortaya çıkan önemli bir sonuç, intima lipoproteinlerinin oksidatif değişime uğramasıdır. Oksidanlar; lipoproteinlerin yapılarını, kimyasal özelliklerini

ve biyolojik işlevlerini henüz anlayamayan karmaşık ve çok çeşitli yönlerden etkilerler. Okside LDL, artık LDL reseptörü tarafından etkili bir biçimde tanınmaz, ancak azalma yönünde düzenlemeye uğramayan makrofaj temizlikçi reseptörü tarafından tanınır. Bu erken ve ilerlemiş lezyon gelişiminde köpük hücresi oluşumunun biyolojik temelini oluşturur. Okside LDL'nin en önemli biyolojik sonuçları arasında; monosit kemoatraktan protein-1 ve makrofaj kolonisini uyaran faktör ekspresyonunu ve üretimini artırması ve endotel kökenli gevşeme faktörünün (EDRF ya da nitrik oksit) inaktivasyonu sayılabilir. Bunların dışında, okside LDL'nin prokoagülan etkinliği ve immünolojik özelliği bulunduğu da belirtilmelidir (1).

Erken aterosklozisin diğer temel bir bileşeni de, intimaya monositlerin çekilmesi ve bunların daha sonra intima tarafından etkinleştirilip kolesterol esterlerinden zengin köpük hücrelerine dönüşmesidir. Monositlerin intimaya çekilmesi ve köpük hücrelerin oluşmasıyla ilgili bir çok olay söz konusudur. Bu olaylar arasında, uygun bir hemodinamik ortam, endotel etkinleşmesi ve monositlerin yapıştığı karmaşık alan sayılabilir. Monositlerin aralıkta kalma sürelerini uzatır. Köpük hücresi oluşumunda, temizlikçi reseptör yolunun önemi daha önce vurgulanmıştı. Bu reseptörler, aralarında enzimatik olmayan glikolizasyona uğrayanlarında bulunduğu değiştirilmiş lipoproteinleri tanırlar. Makrofajların değişikliğe uğramış çeşitli lipoproteinleri ya da lipoprotein kümelerini fagositik yolla tutmalarının in vivo koşullarda reseptöre mi bağlı olduğu, yoksa nihai olarak köpük hücre oluşumunda mı önem taşıdığı henüz aydınlatılamamıştır (1).

Erken aterosklozide önem taşıyan bu biyolojik olaylar, sonuçta yağ çizgileri oluşumuna yol açarlar. Yağ çizgileri, aterosklerotik basamakların geri dönüşlü bir evresidir. Ayrıca bütün yağ çizgileri mutlaka yüzeyden kabarık fibröz plağa dönüşmemektedir. Fibröz plağa ilerlemeye yol açan etmenlerden bazılarının, lezyon gelişimini başlatan etmenlerden farklı olma olasılığının bulunduğu da belirtilmelidir (1).

Geriye dönüşümlü olduğu varsayılan yağ çizgisinin, kabarık fibröz plak adı verilen lezyona ilerlemesinde birçok karmaşık ve birbiriyle etkileşimde bulunan mekanizma söz konusudur. Genel olarak lezyonun ilerlemesini, öncelikle erken lezyon gelişiminde rol oynayan ana etmenlerin varlığını sürdürmesi, ikinci olarak

da yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) tarafından düzenlenen ters yönde kolesterol taşıma sistemini de kapsayan geriletme mekanizmalarının yetersiz veya bozuk olması destekler. Kalınlaşan intimaya düz kas hücre göçü ve daha sonraki proliferasyon teleolojik açıdan onarıma yönelik hücrenel bir yanıttır. Fibroblast büyüme faktörleri, trombosit kökenli büyüme faktörleri ve trombinden oluşan, biyolojik olarak etkin en az üç peptid ailesinin bu gelişimden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Plak olgunlaştıkça belirginleşen yeni sentezlenmiş fibriler ve fibriler olmayan intima bağ dokusu elemanlarının kaynağı, kuşkusuz düz kas hücreleridir. Kabarık fibröz plak döneminin önemli özelliklerinden birisi adventisyal tabakada görülen lenfosit infiltrasyonu, fibrozis ve neovaskülarizasyondur. Adventisyadaki bu üçlü değişim, kronik bir inflamatuvar süreçle uyumludur ve büyük bir olasılıkla oksidatif olarak değiştirilen lipoproteinlerin immünojenik epitoplarının neo-antijen olarak rol oynadığı otoimmün bir süreç niteliğindedir (1).

Plak patogenezinin daha ileri evrelerinin önemli bir ögesi, tıkaçıcı olmayan mural trombüslerin organizasyonu ve biraraya gelmesidir. Trombositten zengin mural trombüslerin organize biçiminin plak büyümesini destekleyebildiğini gösteren, insan ve hayvan deneylerine dayalı önemli sayıda veri bulunmaktadır. Dolayısıyla klinik aterosklerotik vasküler hastalık patogenezinde tromboz ikili bir rol oynamaktadır; birinci olarak aterosklerotik plakta büyümeye katkıda bulunurken, ikinci olarak da lümeninde tıkanmaya ve bunun sonucunda da miyokard infarktüsü ve inmeye yol açar. Aynı bağlamda, yüksek fibrinojen düzeylerinin ve plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (PAI-1) yüksekliğinin bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olması ilgi çekicidir (1).

Kalsifikasyon, ülserasyon, mural trombüs ya da intramural kanamanın görüldüğü olgun fibröz plakların "komplike plak" olarak sınıflandırılması yıllardır süren bir alışkanlık haline gelmiştir. Söz konusu değişikliklerin, karmaşık lezyonun yapısal ve işlevsel özelliklerini artırıp çeşitlendirdiği açıktır. Plağın yırtılması, yüzeyde ülserasyon ya da çatlak ortaya çıkması biçimlerinde olabilir ve bu iki olay da tromboz sürecini başlatabilir. Plak çatlakları plağın omuz bölgesinde, özellikle makrofajların en yoğun olduğu yerlerde ortaya çıkmaktadır. Plaktaki yırtılmayla makrofajların en yoğun olduğu yerin, çarpıcı bir biçimde aynı bölge olması, makrofaj yoğunluğunun, belki de makrofaj kökenli proteolitik enzimlerin lokal

olarak salınmasına bağlı olarak, plağı zayıflatmış olabileceğini akla getirmektedir. Hem mikroskopik hem de çıplak gözle görülebilecek boyuttaki odaklar biçiminde plak kalsifikasyonu sık rastlanan bir bulgudur. Bu kalsifikasyon alanları plağın hemodinamik olarak yırtılmasını kolaylaştırabilme olasılığı da taşırlar. Plak içine intramural kanama da sık görülen bir bulgudur. Kanamalar da, plak damarlanmasının en belirgin olduğu omuz bölgelerinde sık olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bölgeler aynı zamanda sık sık hemosiderin depolanmasıyla karşılaşılabilir yerlerdir ve bu da yüksek olasılıkla daha önce kanama olduğunun bir göstergesidir (1).

2.2.1. Temel özellikler

- Ateroskleroz arteriyel intimanın inflamatuvar/ fibrotik bir hastalığıdır.
- Aterosklerozun temel özelliği, kabarık, fibrin ve yağdan oluşan fokal plak veya ateromdur.
- Ateromlar, büyük oranda kolesterolden oluşan ve fibröz bir şapka ile çevrili olan bir lipid çekirdeği içerirler.
- Aterosklerotik lezyonların gelişmesi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi risk faktörleri ile agrave olur.
- LDL ve monosit kaynaklı makrofajların, arteriyel intimaya akışı ve burada birikmesi, yağlı çizgilenmeye neden olur.
- İnflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve kollajen şapkası içeren ve fibrin ve yağdan oluşan bir plağın oluşmasını uyarırlar.
- Klinik sendromlar, çoğunlukla fibrin aktivasyonuna bağlıdır.
- Bu süreç, plak içinde proteaz sekresyonu ve inflamatuvar aktivasyon ile gelişir ve bu durum, trombozu kolaylaştıran çatlama ve endotel tabakasında defektlere neden olur (1).

2.3. ATEROGENEZDE HÜCRESEL ROLLER

2.3.1. ENDOTELYAL HÜCRELER

Endotelyum, antiinflamatuvar ve antikoagülan özelliklerinden dolayı, damar sağlığının devam ettirilmesinde önemli rol oynar. Bu karakteristiklerin birçoğu, nitrik oksit (NO) molekülü tarafından düzenlenir (3).

NO, nitrik oksit sentaz enziminin kontrolü altında, endotelial hücrelerce sentez edilir ve birçok antiaterojenik özelliğe sahiptir. Birincisi, endotelial hücrelerde, platelet agregasyonunun güçlü bir inhibitörüdür. İkincisi, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), P-selektin ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi inflamatuvar hücrelerin intimada toplanmasına neden olan proteinlerin gen ekspresyonunu ortadan kaldırarak inflamatuvar hücre toplanmasını azaltabilir (4,5). Bazı bulgulara göre NO, arteriyel intimaya lipid girişini de azaltıyor olabilir (6). NO aynı zamanda potent bir antiinflamatuvar moleküldür ve peroksinitrit gibi destrüktif serbest oksijen radikallerinin çöpçülüğünü doza bağımlı olarak yapabilir (7,8).

Aterosklerozun en erken fark edilebilen manifestasyonu, farmakolojik veya hemodinamik stimuluslara yanıt olarak ortaya çıkan NO biyoyararlanımının azalmasıdır (9). Bu durum, iki nedenden dolayı oluşabilir. Endotelial disfonksiyon sonucunda, NO üretimi azalabilir veya NO yıkımı artabilir. Her iki mekanizmanın da değişik durumlarda etkili olduğuna dair bulgular mevcuttur (10). Birçok aterosklerotik risk faktörü, endotelial fonksiyonları bozar ve NO biyoyararlanımını azaltır. Örnek olarak; hiperlipidemik hastalarda, NO bağımlı vazodilatasyon azalmıştır. Bu azalma, lipid düşürücü ilaç tedavisi ile geri dönebilir (11). Diyabetli hastalarda, endotelial disfonksiyonun sonucu olarak, NO üretimi bozulmuştur. Artmış oksidatif stresin, NO yıkımını artırdığına dair bazı bulgular da vardır (12). Benzer şekilde, sigara içimi ve hipertansiyon gibi aterosklerozun diğer risk faktörleri de, NO biyoyararlanımının azalması ile ilişkilidir (13,14). Sigara içicilerinde, endotelial bozulmanın, süperoksid iyon gibi serbest oksijen radikallerinin NO yıkımını artırmaya bağlı geliştiği düşünülmektedir.

Erken ateroskleroz döneminde oluşan endotelial hücre disfonksiyonunun diğer bir sonucu, P-selektin, ICAM-1, VCAM-1 gibi yüzey selektin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonudur. Bu moleküller, dolaşan inflamatuvar hücrelerin, subendokardiyal boşluğa migrasyonuna yol açarlar (9). Normal endotel hücreleri, bu molekülleri eksprese etmez. Ekspresyon, anormal arter duvar stresi, subendokardiyal okside lipid ve diyabetik hastalardaki glikolizasyon ürünleri tarafından stimüle edilir (1).

Bütün bu veriler, aterojenezdeki primer olayın, endotel disfonksiyonu olduğunu göstermektedir.

2.3.2. İNFLAMATUAR HÜCRELER

Dolaşımdaki LDL, pasif şekilde endotelial hücrelere komşu sıkı bağlantılardan diffüze olabilir. Dolaşan LDL düzeyleri yükseldikçe, diffüzyon hızı da artar. Diğer lipid fraksiyonları da aterosklerozda önemli olabilir. Lipoprotein(a) (Lp(a)), LDL ile benzer moleküler yapıya sahiptir, ilaveten disülfid köprüsüyle bağlanan apolipoprotein(a) elementine sahiptir. Lp(a)'nın aterojenitesinin daha fazla olduğu (15), arteriyel duvarda LDL'e benzer şekilde biriktiği (16), damar fibrinolizini bozduğu (17) ve düz kas hücre proliferasyonunu stimüle ettiği (18) gösterilmiştir.

Subendotelial lipid akümülyasyonunun, lokal inflamatuvar reaksiyonu stimüle ettiği düşünülmektedir. Altta yatan inflamatuvar hücrelerde aktivasyon ortaya çıkar. Aktive hücreler, değişik selektinler ve adezyon moleküllerini eksprese ederken, kemokin prodüksiyonu da yaparlar. MCP-1 ekspresyonu, subendotelial boşlukta oksidize LDL varlığıyla artar ve regüle olur (19). İlginç olarak, HDL'nin antiaterosklerotik protektif etkisi, kısmen HDL'nin endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin eksprese edilmesini bloke etmesiyle açıklanabilir (20,21). Kemokinler, kemoatraksiyon, migrasyon ve lökosit aktivasyonundan sorumlu olan proinflamatuvar sitokinlerdir. İntimada inflamatuvar hücre toplanmasının ilk basamağı, monosit ve T hücrelerinin endotelial hücre bariyerinden geçmeye başlamasıdır. Bu fenomen selektin molekülleriyle kontrol edilir. İntimaya geçtikten sonra monositler, makrofaj koloni stimülan faktör gibi kemokinlerin etkisi altında, makrofajlara differansiye olurlar. Bazı moleküller, temizleyici reseptörlerin ekspresyonunu stimüle ederler. Makrofajlar, oksidize lipidleri yutar ve makrofaj köpük hücreleri gelişir ki bunlar, erken, baskın aterosklerotik lezyonlardır. Yapılan postmortem çalışmalar, yaşamın birinci dekadının sonunda aortada, ikinci dekatta koroner arterlerde ve üçüncü dekatta serebral sirkülasyonda bu erken ve baskın lezyonların gelişmeye başladığını göstermiştir (1).

Temizleyici reseptörlerin formasyonu, köpük hücrelerinden yüksek seviyede eksprese edilen bir nüklear transkripsiyon faktörü olan, peroksizom

proliferatör-activated reseptör gama tarafından regüle edilir (22). Makrofaj köpük hücreleri, değişik proinflamatuvar sitokinleri ve büyüme faktörlerini sentezler. Bu faktörlerden bazıları, kemoatraktan (osteopontin) (23,24) ve platelet bağımlı büyüme faktörü gibi vasküler düz kas hücresinde büyümeyi artıran faktörlerdir. Bu sitokinlerin etkisi altında, vasküler düz kas hücresi, mediadan intimaya göç eder ki göç eden bu hücreler, matriks prodüksiyonu ve koruyucu fibröz kapsül formasyonuna uyumlu fenotipte kabul edilirler (1).

Aktive makrofajlar, yüksek apoptoz hızına sahiptirler. Biri öldüğü zaman, lipid içeriklerini salıverirler ve bu içerik, plak korununun bir parçası haline gelerek, korunun büyümesine yol açar. Apoptotik hücreler, yüksek konsantrasyonlarda doku faktörü içerirler, doku faktörü, dolaşan plateletlerle karşılaşınca trombozise yardımcı olabilir (25).

2.3.3. VASKÜLER DÜZ KAS HÜCRELERİ

Vasküler düz kas hücreleri (VSMCs), büyük çoğunlukla sağlıklı arterlerin media tabakasında bulunur ve vasküler tonusu regüle ederler. Büyük oranlarda, miyozin, alfa-aktin ve tropomiyozin gibi kontraktıl proteinleri ihtiva eder.

Aterosklerozda bu hücreler, aktive makrofajlar ve endotelyal hücrelerden salınan sitokinler tarafından etkilenirler. Bu etkilerin altında, VSMCs, intimaya göç ederler ve fenotipik değişikliklere uğrarlar. Kontraktıl protein içeriklerinde azalma ve sentetik organellerinde ise büyük çapta artış oluşur.

Son zamanlarda, aterosklerotik plaklardaki intimal VSMCs'lerin, erken gelişen kan damarlarının VSMCs'leri ile anlamlı bir benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (26). Bu tespit, intimal VSMCs'lerin, faydalı rollerinin bulunduğunu, aterosklerozda destrüksiyondan ziyade, onarıcı etkiye sahip olduklarını akla getirmektedir. Onarıcı etki için en önemli mekanizma, VSMCs'lerin, glikozaminoglikanlar, elastin ve kollajen tip 1 ve 3 gibi matriks proteinlerini büyük miktarlarda ürettiği olmasıdır. Bu proteinler, lipidden zengin korunun etrafında fibröz kapsül oluşturmak için gereklidir. Bu fibröz kapsül, yüksek trombojenitesi bulunan, lipidden zengin plak korununun, dolaşan plateletler ve koagülasyon kaskat proteinlerinden ayırarak aterosklerotik lezyonun stabilitesini sağlar (1).

2.4. HÜCRESEL ETKİLEŞİMLER VE LEZYON STABİLİTESİ

Fibröz kapsülü ince olan, inflamatuvar hücre/VSMCs oranı yüksek olan ve lipid kor içeriği, toplam plak hacminin %50'sinden fazla olan plaklar rüptüre olmaya eğilimlidir. Bütün bunların arasından en önemlisi, fibröz kapsülün kompozisyonudur. Ağır inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve rölatif olarak az miktarda VSMCs içeriği olan plaklar, en yüksek rüptür riskine sahip olan plaklardır (27).

Plak içindeki inflamatuvar hücreler, birkaç sinerjistik mekanizmayla plak rüptürünü provake ederler. İlki, gama-interferon (gama- IFN) gibi proinflamatuvar sitokinleri üreten aktive T hücreleri, direkt olarak VSMCs proliferasyonunu inhibe eder (28) ve sıklıkla tamamen kollajen sentezini duraklatırlar (29,30). İkincisi, İnterlökin- 1beta (IL-1beta) ve tümör nekroz faktör-alfa(TNF-alfa) gibi makrofajdan türeyen inflamatuvar sitokinler, gama-IFN ile sinerjistik şekilde etkileşerek, VSMCs'ler için sitotoksik etki oluştururlar (31). Duyarlı plaklarda, bu sitokinler, yüksek düzeylerde bulunurlar (32). Son olarak ve belki de en önemlisi, makrofajlar değişik matriks metalloproteinazlarını sekrete ederek, fibröz kapsülün protein komponentlerinde proteolitik etkiye neden olurlar (33). Matriks metalloproteinazların üretimi, TNF-alfa gibi inflamatuvar mediyatörlerle artırılır ve regüle edilir. Özellikle belirtmek gerekir ki, tüm bu bulgular, klinik olarak sessiz olan ve anjiyografik olarak görüntülenemeyen küçük, hemodinamik anlamı bulunmayan plaklarda da görülebilir.

2.5. ATEROSKLEROZDAKİ İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

Plak gelişimi ve daha sonra rüptürünün hücre biyolojisi, aterosklerozun inflamatuvar bir proçes olduğunu göstermektedir. Birçok çalışmanın sonucunda, CRP gibi sistemik inflamasyon belirteç düzeyleri ile, ateroskleroz ve plak rüptürüne bağlı gelişen klinik olay riski arasında, korelasyon olduğu tespit edilmiştir (34,35). Buna rağmen, romatoid artrit gibi diğer sistemik inflamasyon durumlarından farklı olarak, aterosklerozda CRP düzeyleri, karakteristik olarak, normal konvansiyonel sınırların üzerinde değildir ve CRP düzeyi ile koroner olayların arasındaki ilişkinin saptanması, ancak, yüksek sensitif CRP ölçümünün geliştirilmesinden sonra saptanmıştır. Benzer şekilde, ICAM-1 (36),

VCAM-1 (37-38), P-selektin (39) ve interlökin-6 (40) gibi diğer inflamasyon belirteçleri ile klinik olaylar arasında da korelasyon olduğu saptanmıştır.

2.6. PLAK AKTİVASYONU VE KLİNİK SENDROMLARIN OLUŞUMU

Lümen hacminin ilerleyici bir şekilde azalması, efor anjinası ve intermitan klodikasyon gibi klinik sendromlara yol açabilir ama çok büyük plakların bile asemptomatik olabilmesi dikkat çekici bir durumdur. Akut klinik komplikasyonların gelişmesi, genellikle ek bir patogenetik olayın gerçekleşmesini (plak üzerinde trombüs oluşumu) gerektirir (41). Bu durum oluştuğunda, miyokard enfarktüsü gibi akut koroner sendromlar gözlenir. Diğer damar yataklarında, geçici serebral iskemik ataklar, beyin infarktı ve akut iskemik gangren, plak trombozuna bağlıdır.

Araştırmalar, akut iskeminin başlamasında trombozun rolünü ortaya koymuştur. Akut koroner sendrom bulunan hastalara, radyoaktif fibrinojen enjeksiyonu, koroner trombuslara inkorporasyonu göstermiştir ve koroner arterlerin histopatolojik olarak incelenmesi, suçlu lezyonlar üzerinde mural trombusların saptanmasına olanak sağlamıştır. Bu lezyonlarda, hemen hemen her zaman, yüzey hasarı bulgusu vardır: Bunların aşağı yukarı %80'inde, endotelyumdan geçerek plağa giden küçük fissürler vardır, buna karşılık, kalan %20'sinde, endotelial deskuamasyon bölgeleri vardır. Bu yüzey defektleri, protrombotik subendotelial materyale maruz kalınmasına yol açar ve hızlı bir şekilde, trombozla sonuçlanır (1).

Lezyonların çoğunda bulunan yüzeysel fissürler, plak yırtılmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bu terim, tüm endotel duvarında yayılma anlamında değil, intimal plak yapısında veya bu yapının bir kısmında fissür anlamında kullanılır. Plak fissürü, endotelial düzeyden fibröz şapkaya doğru ilerler ve plağın lipid çekirdeğine doğru gider.

Plaklar neden yırtılır? Önemli bir ipucu, aktive makrofajlar, T hücreleri ve mast hücrelerinin, yırtılma bölgesi civarında bol miktarda bulunduğu gözlemlenmesidir. Bu durum, yırtılmaya başlatan olayın, inflamatuvar bir mekanizma olduğuna işaret eder. Bu yorum, kararsız anjina gibi akut koroner sendromu bulunan hastalarda, dolaşımda, sitokinlerin ve aktive T hücrelerinin saptanması ile desteklenmiştir (42). Daha sonra yapılan immünohistokimyasal,

biyokimyasal ve hücre biyolojisi çalışmaları, plak aktivasyonu ve yırtılması ile ilgili bir senaryonun ortaya koyulmasına olanak sağlamıştır (33).

Bu hipoteze göre, plağın inflamatuvar hücreleri, proinflamatuvar lipidler, sitokinler, antijenler veya mikroplar tarafından aktive edilir. Ortaya çıkan immün/inflamatuvar aktivasyon, makrofaj aktivasyonu ile sonuçlanır. Bunun bir parçası olarak, makrofajlar, fibröz şapkanın kollajenini sindiren enzimler olan matriks metalloproteinazlarını salgılar. İnflamatuvar bölgede bulunan proinflamatuvar sitokinler, kollajen gen ekspresyonunu baskılayarak, kollajen liflerinin yeniden kurulmasını önlerler. Bu sitokinler (özellikle gama-IFN ve TNF-alfa), fibröz şapkanın tamir mekanizmalarını yok edecek şekilde, düz kas proliferasyonunu ve aktin gen ekspresyonunu da baskırlar. Makrofajlar tarafından salınan sitotoksik oksijen ve NO radikalleri, apoptotik hücre ölümüne neden olarak, sürece katkıda bulunurlar. Tüm bu olaylar, fibröz şapkanın gerilim kuvvetini, kan akımının mekanik stresine yenilecek derecede azaltır (1).

Kan komponentleri, subendotelyuma maruz kaldıkları zaman, trombositler hemen aktive olur. Yüzeğe yapışır ve kümelenmeye başlarlar. Yüzeğe reseptörleri, trombosit ve doku arasındaki bağlanmayı düzenler; bunlar, fibrinojeni bağlayan glikoprotein 2b/3a ve von Willebrand faktörünü bağlayan glikoprotein 1b'dir. Trombositten salınan ADP ve diğer faktörler, diğer trombositlerin aktivasyonunu uyarır ve trombosit membran yapılarının açığa çıkması, humoral pıhtılaşma kaskadının aktivasyonunu başlatır. Humoral pıhtılaşma kaskadı, protein doku faktörü (tromboplastin) yüzeğe açığa çıktığı zaman başlar. Makrofajlarda, endotelial hücrelerde ve düz kas hücrelerinde, proinflamatuvar sitokinler ve CD40 sistemi ile indüklenebilir. Böylece inflamatuvar/immün aktivasyon, trombozu iki yolla başlatır: Plak yırtılmasına neden olarak ve doku faktörü ekspresyonunu indükleyerek (33). Humoral pıhtılaşma için, doku faktörüne ek olarak, membran fosfolipidleri ve von Willebrand faktör 8 kompleksi gibi kofaktörler de önemlidir. Sonuçta, trombosit trombusunu çevreleyen ve stabilize eden bir fibrin pıhtısı oluşur (1).

Solid trombus oluşumu ile, çoğunlukla akut koroner sendrom presipite olur. Ancak, kan ve damar duvarına bağlı savunma mekanizmaları, tromboza karşı

gelebilir ve tam obstrüksiyonu önleyebilir veya ortadan kaldıracaktır. Bu savunma mekanizmalarının en önemlisi, fibrinolitik sistemdir. Bu, plazminojen aktivatörleri (doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz gibi plazminojen aktivatörü; her ikisi de endotelial hücreler de görülebilir) tarafından aktive edilen proteolitik bir kaskad. Fibrinolizin bir inhibitörü olan, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) de, endotelial hücrelerde bulunur ve fibrinoliz ve antifibrinoliz arasındaki denge, trombus oluşumunun kontrolü açısından çok önemlidir. Plazminojen aktivatör ve PAI-1 genlerinin ekspresyonunu yöneten proinflatuar sitokinler, bu denge için, önemli düzenleyici faktörlerdir (1).

2.7. ATEROSKLEROZ İÇİN TEMEL RİSK FAKTÖRLERİ

A) SABİT (MODİFİYE EDİLEMİYEN) FAKTÖRLER

Akut miyokard enfarktüsü, felç veya periferik arteriyel hastalıklarının insidansları, güçlü bir şekilde yaşa bağımlıdır. Felç, erkeklerde, kadınlara göre, ilave insidansın oldukça daha az olması ile, diğer ikisinden farklıdır.

Ailede erken başlangıçlı iskemik kalp hastalığı öyküsünün, bir sonraki nesilde yüksek risk ile 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. En sık görülen kalıtsal dislipoproteinemilerden biri bile, pozitif aile öyküsünün etkisini açıklayamayacak ve anselektif toplum taramasını yararlı kılamayacak kadar nadir görülür (1).

Serebrovasküler hastalık veya periferik arteriyel hastalık için, aile öyküsünün önemi ile ilgili kesinlik aynı derecede değildir. Bunun nedeni, muhtemelen bunların iskemik kalp hastalığına göre daha yüksek oranda yaşla bağlantılı olmaları ve ateroskleroza eğilimli ailelerin genç jenerasyonlarında, koroner olayların, diğer alanlarda hastalık gelişmesinden daha önce olmasıdır.

İskemik kalp hastalığı ve felce bağlı mortalitede, belirgin ve farklı coğrafi varyasyonlar, ilk bakışta önemli irksal farklılıklar olduğuna işaret eder. Ancak, değişik risk modellerine sahip bir toplumdaki, diğer bir topluma göç edenlerde, insidansda hızla belirginleşen büyük değişiklikler, yaşam tarzı ve davranışta farklılıkların, coğrafi heterojenitenin önemli bir bölümünü açıklayabileceğini gösterir (1).

Bir arteriyel alanda hastalık olması, diğer alanlarda hastalık gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu durum, akut miyokard infarktüsünü takiben oluşan mural trombusun, serebral veya periferik arteriyel embolisi için kaynak oluşturmasının ötesindedir (1).

B) MAJÖR MODİFİYE EDİLEBİLİR FAKTÖRLER

Vaka kontrol ve kohort çalışmaları, sigara, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sedanter yaşam tarzının her birisinin, iskemik kalp hastalığı için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Bu faktörlerin her birisi, riski en az iki kat artırmaktadır. Bağımsız olmaları, diğer modifiye edilebilir faktörler olsun olmasın veya sabit faktörler hesaba katılsın katılmasın, bu yüksek riskin var olduğu anlamına gelir. Bu gözlemden çıkan iki sonuç vardır: Birincisi, majör modifiye edilebilir faktörlerden iki veya daha fazlası bulunduğu zaman, nisbi risk toplanmaz, çarpılır; ikincisi, majör modifiye edilebilir faktörlerden iki veya daha fazlası bulunan bir kişide, bunlardan herhangi birinin uzaklaştırılması, o kişinin ilave riskini yarıya kadar düşürecektir. Ancak, mutlak yarar, kişinin sabit faktörleri ile belirlenen zemindeki riske bağlıdır. Bu nedenle, 60 yaşındaki bir kişide, hipertansiyonun etkili bir şekilde tedavisi, 40 yaşındaki bir kişide, aynı tedaviye göre, daha fazla sayıda aterosklerotik olayı önleyecektir (1).

2.7.1. DİYABET

Tüm dünyada diyabetin insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde 100 milyon hastada diyabet öyküsü vardır ve önümüzdeki dekad içinde bu sayı muhtemelen ikiye katlanacaktır.

Akut koroner sendrom gelişen veya perkütan koroner girişim prosedürü uygulanan hastaların yaklaşık %15-20'sinde diyabet öyküsü mevcuttur.

Hem tip 1, hem de tip 2 diyabet, ateroskleroz gelişimi için güçlü risk faktörleridir. Diğer yandan, diyabetik hastalardaki ölüm ve anlamlı morbiditenin de yaklaşık %80'inin nedeni aterosklerotik vasküler komplikasyonlardır.

Diyabetik hastalarda, kardiyovasküler hastalık prevalansı, insidansı ve bu hastalıktan ölüm oranı, nondiyabetiklere göre 2-8 kat daha fazladır (1).

2.7.1.1. TİP 1 DİYABETLİLERDE KORONER ARTER HASTALIĞI

Tip 2 diyabetin aksine, tip 1 diyabetteki kardiyovasküler risk, hiperglisemiye bağlıdır. Joslin diyabet merkezindeki tip 1 diyabetlilerin uzun süreli takiplerinin sonucunda, anlamlı kardiyovasküler mortalitenin, 30 yaşından sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (43). Koroner arter hastalığı (KAH)'nın ilk klinik manifestasyonu, 3. dekadın geç dönemlerinde veya 4. dekatta görülmüştür. 40 yaşından sonra risk çok hızlı artar. Tip 1 diyabetlilerin %35'i KAH'dan ölür. Tip 2 diyabetik kadınlara benzer şekilde, tip 1 diyabetik kadınlarda da KAH'dan korunma ortadan kalkmıştır (43).

Tip 1 diyabetlilerin %30-40'ında diyabetik nefropati gelişir ve bu durumda KAH prevalansı, dramatik şekilde artar. Tip 1 diyabetlilerde, mikroalbüminüri gelişmesinden sonra KAH sıklığı, benzer yaş, cinsiyet ve diyabet süresine sahip fakat mikroalbüminüri gelişmemiş olanlara göre 8 kat artmıştır (44). Sonuç olarak, tip 1 diyabetlilerde mikroalbüminüri varlığı, sadece renal hastalık için değil, aynı zamanda, KAH riski açısından da güçlü bir belirteçtir. Tip 2 diyabetlilerdeki proteinüri varlığı ise KAH sıklığını 2-4 kat artırır (43).

Mikroalbüminüri, LDL, Lp(a) ve şilomikron artık düzeylerinin artışıyla, HDL düzeylerinin ise azalmasıyla ilişkilidir (45). Ek olarak, mikroalbüminürik tip 1 diyabetik hastalarda, PAI-1 aktivitesi, faktör 7 ve plazma fibrinojen düzeyi anlamlı olarak yüksektir (46). Son olarak, nefropati, dolaşımda ve dokularda, ileri glikolizasyon son ürünleri (AGEs)'nin artmış akümülyasyonuna neden olur (47).

2.7.1.2. TİP 2 DİYABETLİLERDE KORONER ARTER HASTALIĞI

Tip 2 diyabeti bulunan hasta, daha önceden miyokard enfarktüsü geçirmiş bir hasta kadar kardiyovasküler mortalite riskine sahiptir (48). Artmış kardiyovasküler risk, özellikle, kadınlarda daha belirgindir.

Tip 2 diyabetlilerde, hipergliseminin derecesi ve süresi, mikrovasküler komplikasyonlar için temel risk faktörüdür (49) fakat hastalığın süresi ve şiddetiyle, makrovasküler komplikasyonların şiddeti ve yaygınlığı arasında bir korelasyon yoktur.

Hiperinsülineminin KAH açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çapraz karşılaştırmalı çalışmalar gerek diyabetik gerekse

diyabetik olmayan bireylerde artmış plazma insülin düzeyleri ile iskemik kalp hastalığı arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmıştır. İnsülinin ateroskleroz süreçlerindeki rolüne ilişkin bir çok kanıt bulunmaktadır. Ama, hiperinsülineminin yalnız başına, izole olarak oluşmadığının ve sıklıkla altta yatan insülin direncinin bir göstergesi olduğunun bilinmesi önemlidir. Bu nedenle, bütün bu çalışmalarda aterojenik süreçlerin patogeneğinde hiperinsülinemi ve insülin direncinin oynadığı rollerin birbirinden ayırt edilmesi zordur. İnsülinin arterler üzerinde direkt aterojenik etkileri vardır. İnsüline bağlı olarak; lipid plakların oluşu artar ve gerilemeleri azalır, düz kas hücrelerinin çoğalması artar, bağ dokusu sentezi uyarılır, kolesterol sentezi ve LDL reseptörlerinin etkinliği artar, büyüme faktörleri uyarılır. İnsülin, arterler üzerindeki direkt etkileri yanında diğer aterojenik risk faktörlerini de etkileyerek aterosklerotik süreçte yer alır. Bunun en iyi bilinen örneği lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkileridir. İnsülin direnci veya insülin direnci ile hiperinsülinemi birlikteliğinin; plazma VLDL artışı, plazma HDL- kolesterol azalması subfenotip B (plazma LDL düzeyi normal olmasına rağmen partikül içeriğinin anormal olması) tablosundan sorumlu olduğu bildirilmektedir. Özellikle subfenotip örneğinin yüksek aterojen özellik anlamına geldiği unutulmamalıdır (44).

Tip 2 diyabet gelişimine genetik olarak yatkın olgularda, insülin rezistansı, en erken belirlenebilen metabolik defektir ve aşikar diyabetin klinik olarak görülmesinden 15-25 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir (50).

Adiposit ve iskelet kaslarında glukoz alımı ve metabolizmasına, insülin etkilerine karşı rezistans gelişmesine hepatik glukoz çıkış süpresyonunun bozulmasına insülin rezistansı denir (51). İnsülin rezistansı sık görülen bir durumdur. Genetik predispozisyon, sedanter yaşam ve yaşla ilişkilidir. Temel klinik bulguları, santral obezite, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği ve dolaşan serbest yağ asitlerinin artmasıdır. İnsülin rezistansının nedenleri çeşitlidir ve birçoğunun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. İnsülin reseptör geni 19. kromozomda lokalizedir ve insülin rezistansı baskın olarak genetik geçişlidir. Tip 2 diyabetlilerin, genç, obez olmayan yakınları insülin rezistans gelişimine meyillidirler (43).

Obez olgularda insülin rezistans gelişimi, kısmen artmış serbest yağ asidi düzeylerine ve muhtemelen artmış TNF-alfa düzeylerine bağlı olabilir. TNF-alfa, bir membran bağlı glukoz transport reseptörü olan GLUT 4 düzeyini azaltır ve insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar (45).

İnsülin rezistansının tanımlanması ve tedavisi tip 2 diyabetin önlenmesinde anahtar komponenttir. İnsülin rezistansının araştırılması için birçok metod geliştirilmiştir. Bunlardan en önemlileri, insülin sensitivite indeksinin hesaplanması, insülin/glukoz oranı ve Bennett indeksidir (44).

2001 yılında, Ulusal Kolesterol Eğitim Program'ının yayınlanan sonuçlarına göre insülin rezistansı önemli ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. İnsülin rezistansının öngörülen markerları; 1) Açlık kan şekerinin 110 mg/dL'nin üzerinde olması, 2) Trigliserid düzeyinin 150 mg/dL'nin üzerinde olması, 3) Santral obezite (abdominal kalınlığın erkeklerde>102 cm, kadınlarda>89 cm olması, 4) Hipertansiyon (>130/85 mmHg), 5) HDL'nin erkeklerde<40 mg/dL, kadınlarda<50 mg/dL olması.

2.7.1.3 DİYABETİN PATOGENEZİ

1- Diyabette vasküler endotelyal disfonksiyon

Endotelyal disfonksiyon, aterosklerotik plak formasyonu ve akut olayların oluşumunu tetikler.

Büyük arterlerin endotelyal sınırı devamlılık gösteren tiptedir ve lateral kenarlardaki sıkı bağlantılarla karakterizedir. Bu sıkı bağlantılar, makromoleküllerin hareketini ve subendotelyal boşluğa geçişini kısıtlar. Diyabetlilerde, sıkı bağlantılar arasında oluşan kraterler, morfolojik anormalliklere neden olarak, interselüler bağlantıları zayıflatır (52). İlaveten, AGEs, spesifik reseptörleriyle endotelyal bariyer fonksiyonunu azaltır (53). Bu anormallikler artmış vasküler permeabilite ve artmış transendotelyal makromoleküler transportu açıklayabilir.

2- Platelet agregasyonu

Spontan platelet agregasyonu varlığı (54) ve konvansiyonel stimulusların indüklediği artmış platelet agregabilitesi (55), kardiyovasküler olayların gelişme riskini yükseltir.

Diyabetik olgularda, trombin, tromboksan A₂ (TxA₂) gibi güçlü ve adenozin difosfat, epinefrin ve kollajen gibi zayıf agonistlere yanıt olarak ortaya çıkan, plateletlerin adezivite ve agregabilitesi artar (56). İlâveten, diyabetiklerde araşidonik asid yolunun aktivitesi artarak, TxA₂ formasyonu fazlalaşır (57). TxA₂ üretimi ile açlık plazma glukozu veya HbA1c düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttur.

3- Fibrinolizdeki değişiklikler

PAI-1 düzeylerinin atmasına bağlı plazma fibrinolitik aktivitesinin azalması, insülin rezistansı ve hiperinsülineminin karakteristik bulgusudur. Kilo kaybı gibi insülin rezistansını azaltmaya yönelik girişimler, plazma PAI-1 konsantrasyonunda azalmaya neden olur (58).

Tip 2 diyabetlilerde, PAI-1'in artmış ekspresyonunun mekanizması komplekstir. İnsülin ve özellikle proinsülin, hepatositlerde, PAI-1 gen ekspresyonunu artırır, sonuçta, PAI-1'in primer kaynağı olan karaciğerden sentezi artmış olur (59).

4- Hiperglisemi

Glisemi kontrolü, diyabetik nefropati, nöropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinde önemlidir. Şimdiye kadar, glisemi kontrolü ile, makrovasküler komplikasyonların azalması arasında bir korelasyon saptanamamıştır (46).

Glisemi kontrol tedavisinde hedef, açlık kan şeker düzeyinin normale yakın, HbA1c düzeyinin ise %7'nin altında tutulmasıdır (44).

5- Diyabetik aterosklerozda AGEs'nin rolü

Diyabetlilerde görülen akselere aterosklerozun en önemli mekanizmalarından biri, arteryel duvarlarda glukoz ile proteinler veya lipoproteinler arasındaki nonenzimatik reaksiyondur ki bunların hepsine birden Maillard'ın reaksiyonu denir (60).

Nonenzimatik glikolizasyonun derecesini, asıl olarak, glukoz konsantrasyonu belirler. Buna rağmen, AGEs formasyonu için bir başka kritik faktör, doku redoks potansiyelidir (1).

6- Oksidatif stres

Oksidatif stres, akselere ateroskleroz için potansiyel bir mekanizmadır (61).

Hiperglisemi, birçok yoldan oksidatif stresi artırır. Serbest glukozun kendisi metal katalizasyonu ile otooksidasyona uğrayabileceği gibi, aynı zamanda, hiperglisemi doğal antioksidan defansları da hasara uğratar. Nondiyabetiklerle kıyaslandığında, diyabetiklerde, glutatyon, vitamin E ve C düzeyleri düşüktür (1).

2.7.2. HİPERTANSİYON

Akut miyokard enfarktüsü ve felcin insidansı, bir toplumda ortalama kan basıncı düzeyinde küçük değişikliklere göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği için, toplumların araştırılmasında, kan basıncını ölçmek için standart protokol, rutin klinik pratikte benimsenen yaklaşımdan önemli derecede daha fazla doğru sonuç verir. Örneğin, yatak başında ölçülen kan basıncında, 5 mmHg'lık bir hassasiyet söz konusu iken, araştırmalarda, 2 mmHg'lık hassasiyet aranır. Bunun sonucunda, toplumda kan basıncı dağılımının eğrisi daha düz olur, böylece bu değişkenin sürekli tabiatı daha iyi yansıtılmış olur. Hipertansiyonu tanımlamak için kullanılacak olan sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri, belli bir derecede keyfi sayılır. Ancak, epidemiyolojik değerlere dayanılarak ve günümüzde eşik aşağı doğru çekilmiş olduğu için, DSÖ ve Uluslararası Hipertansiyon Birliği, şu kriterleri ortaya koymuştur (62):

- Diyastolik kan basıncı 90 mmHg veya üzerinde; veya
- Sistolik kan basıncı 140 mmHg veya üzerinde; veya
- Halen hipertansiyon için farmakolojik tedavi alanlar.

Bu düzeyler, daha önce sınırdaki hipertansiyon olarak kabul edilen değerlerin gerçek önemini yansıtmakta ve hem gözlemsel, hem de müdahale çalışmalarının, ortalamaya doğru yönelimden ve sonuçta oluşan regresyon dilüsyon önyargısından dolayı, herhangi bir kan basıncı düzeyi riskini, gerçek değerinden daha az göstermeye eğilimli olduğunu ortaya koymaktadır (1).

Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte KAH için bağımsız majör bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde

normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır. Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 kat artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme re-infarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır. Hipertansiyonu olan ve akut miyokard infarktüsü geçirenlerde infarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner baypas operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır (1).

Hipertansiyonun aterosklerozu doğrudan kan basıncının artmasıyla hızlandırdığı genel olarak kabul edilen görüştür. Ama sistemik ve/veya bölgesel renin anjiyotensin sistemleriyle üretilen anjiyotensin 2 gibi eşlik eden hormonal değişikliklerin de rolü olabileceği ileri sürülmektedir (9). Ancak iki büyük çalışmada anjiyotensin konverting enzim geninde insersiyon/delesyon polimorfizmi (serum ACE aktivitesindeki değişkenliğin yüzde 30 ile 40 kadarını açıklar) ile miyokard infarktüsü arasında ilişki gösterilememiştir (63).

Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz olayında güçlü biçimde etkileşir (64). Hipertansiyon normal kolesterol düzeyleri olan laboratuvar hayvanlarında aterosklerozu indüklemeyiz; tek başına aterojenik değildir. Total kolesterol düzeylerinin 150 mg/dL altında olduğu toplumlarda hipertansiyonu olan kişilerde bile aterosklerotik olaylar seyrekler (65). Aterosklerozu hızlandırması için kan basıncının belli bir düzeyin üstünde olması gerektiği aşağıdaki örneklerle çok iyi anlaşılabilir:

- Normal basınçtan daha yükseğine maruz kalmadıkları takdirde ateroskleroz gelişmez,
- Pulmoner hipertansiyon söz konusu değilse pulmoner arterlerde hiçbir zaman ateroskleroz olmaz,
- Konjenital aort koarktasyonunun proksimalinde kalan yüksek basınç arterlerde aşağıdaki düşük basınç arterlere göre daha çok ateroskleroz görülür ve,

- Düşük basınçlı pulmoner trunkustan köken alan koroner arter anomalilerinde yüksek basınçlı aorttan köken alanlara göre çok daha az ateroskleroz gelişir.

Otopsi takiplerinin yapıldığı daha kesin sonuçları olan epidemiyolojik çalışmalar hayattayken ölçülen kan basıncı düzeylerinin aterosklerotik lezyon yaygınlığının güçlü ve tutarlı bir öngörücüsü olduğunu ortaya çıkarmıştır: kan basıncı ne kadar yüksekse postmortem aorta, koroner ve serebral arterlerde ateroskleroz o kadar şiddetlidir (66). Yani hipertansiyon ve ateroskleroz arasında muhtemelen neden-sonuç ilişkisi mevcuttur.

Hipertansiyonda koroner kalp hastalığı riskinin arttığını gösteren etkenler şunlardır: nabız basıncında artış (>63 mmHg olması) (KAH riskini öngörmede nabız basıncı sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür), mikroalbüminüri (günde 30-300 mg), hiperürisemi, sol ventrikül hipertrofisi, dislipidemi, diyabet, obezitenin varlığı ve CRP yüksekliği.

2.7.3. DİSLİPİDEMİLER

Yüksek serum total (ve LDL) kolesterol ile düşük serum HDL kolesterol KAH için bağımsız majör risk faktörleridir. Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ile lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalar da erkek ve kadınlarda LDL'nin aterosklerozun (KAH semptomları olsun veya olmasın) önemli bir nedeni olduğunu doğrulamaktadır (64). Yüksek LDL kolesterol düzeyi primer KAH risk faktörü olarak gözükmemektedir. Total ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse aterosklerotik olay görülme riski o kadar yüksektir (64). Serum kolesterol düzeyleri ile KAH arasında tüm dünyada güçlü bir ilişki bulunmaktadır (65). Batı standartlarına göre düşük kolesterol düzeyleri olan Çinlilerde bile düşük kolesterolün KAH ile ilişkili olmadığı gösterilen bir eşik değer tanımlanmamıştır; kolesterol düzeyi ne kadar düşükse KAH riski o kadar düşüktür. Kolesterol düzeyi düşük olan laboratuvar hayvanlarında ateroskleroz gelişmemektedir.

İskemik kalp hastalığı riski, kan kolesterol değerleri boyunca sabit olarak artar ve aradaki ilişki, kan basıncı için geçerli olandan biraz daha diktir (67). Bu nedenle, birçok koroner olay, kolesterol düzeyleri kabul edilebilir sınırlar içinde olan kişilerde oluşur ve herkes kolesterol düzeyini az miktarda düşürürse,

toplumda KAH oranı önemli ölçüde azalır. En azından pek çok gelişmiş ülkede, popülasyonun yarısında, total kolesterol düzeyi, kabul edilebilir sınırların üzerindedir. Böyle masif skalalarla ilgili problemler, topluma yayılmış uygulamaları gerektirir. Yemek hazırlama ve yemek tarzı ile ilgili olarak, sosyal normlarda değişiklikler, herkesin küçük değişiklikleri sağlıklı bir yönde idame ettirmesini kolaylaştırır. Total kolesterolde, %1'lik bir azalma, koroner olaylarda, %2'lik bir azalmaya neden olur (68).

Ortalama kolesterol düzeylerinin göreceli olarak yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL kolesterol KAH'ı öngören güçlü bir parametredir. Ancak, ortalama serum total (ve LDL) kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda bir prediktör olmayabilir (64). Bu bağlamda düşük HDL kolesterol, diğer majör risk faktörlerine benzer: koroner ateroskerozu yüksek LDL düzeyleri söz konusu olduğunda (düşük olduğunda değil) uyarır (64). Yani düşük HDL kolesterol ve lipid dışı faktörler LDL kolesterolün etkisini artırır.

Ateroskleroz LDL, orta yoğunlukta lipoproteinler (IDL) ve VLDL'leri içeren aterojenik lipoproteinlerin intimaya girmesi, birikmesi ve modifiye edilmesine bağlıdır. Yıllar boyunca LDL'nin esas fonksiyonunun arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda, LDL'nin proinflamatuvar bir ajan olduğu bulunmuştur; aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir. Yüksek LDL seviyeleri, aterogenezin tüm evrelerinde rol almaktadır; endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz. Plazmada yüksek LDL düzeylerinin mevcudiyeti, LDL partiküllerinin arter duvarlarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur. Bu olayların bir sonucu, oksidize LDL tarafından endotel hücre fonksiyonlarının bozulması ve bunun sonucunda NO üretiminin azalmasıdır. Yüksek LDL kolesterol seviyelerinin tedavi edilmesi, asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesine neden olur. LDL ayrıca, düz kas hücreleri için güçlü bir mitojendir. Lipoproteinlerin ateroskleroza yol açma kapasitelerinin kısmen büyüklüklerine bağlı olması, arter duvarından geçemeyecek kadar büyük olan VLDL ve şilomikronların aterojenik olmamasını açıklar (69). En küçük lipoprotein HDL arter duvarına çok rahat girer ama

ateroskleroza yol açmadan bir o kadar da rahat çıkar. Aslında HDL damar duvarından kolesterolün uzaklaştırılmasını sağlayarak (ters yönde kolesterol taşınması) koruyucu etki gösterir (69). Kolesterol ve trigliseridler bu farklı lipoproteinlerin hepsinde lipid içeriğidir. Dolayısıyla kolesterol ve trigliserid düzeylerinin ölçülmesi ateroskleroza yol açan lipoproteinleri göstermez. Apolipoprotein B (ApoB) LDL, IDL, VLDL ve şilomikronlarda ortak olan bir proteindir. Sonrakiler aç durumda kanda bulunmadıkları için apoB'nin hemen tamamı aterojenik lipoproteinlerde yer alır. Açlık apoB düzeylerinin kardiyovasküler riski yansıtan iyi bir belirteç olmasının nedeni de budur (69).

Trigliseridlerin ateroskleroza bağıntısı tartışma konusu olagelmıştır. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin hepsi aterojenik değildir. VLDL ile HDL metabolik olarak yakından ilişkilidir (trigliserid konsantrasyonları yüksek olduğunda HDL konsantrasyonları genellikle düşüktür) (69). Küçük VLDL ve IDL'lere bağlı daha az şiddetli hipertrigliserideminin aksine (normalde plazma trigliseridininin büyük çoğunluğunu VLDL taşır) şilomikronlara ve büyük VLDL formlarına bağlı hipertrigliseridemi aterojenik değildir (ama pankreatite neden olabilir). Son bilgiler, hipertrigliserideminin bir KAH risk faktörü olduğunu daha iyi göstermektedir (69). HDL kolesterol ile KAH arasındaki ters orantılı ilişki kararlılık göstermektedir ama bu ilişkinin kaynağı tam olarak anlaşılamamıştır. Belirtildiği gibi, HDL kolesterol, küçük VLDL gibi aterojenik lipoproteinlerin ters şekilde bir ölçümü olabilir. LDL oksidasyonunu inhibe ederek ve/veya kolesterolün damar duvarından uzaklaştırılmasını sağlayarak damar duvarını koruyabilir (69). Deneysel çalışmalar HDL ve majör protein içeriği apoA1'in kendilerinin ateroskleroza karşı koruyucu etkilerinin olduğu lehinedir (70).

Otopsi takibiyle yapılan ileriye dönük epidemiyolojik çalışmalar, hayattayken ölçülen serum total kolesterol düzeyleriyle erkeklerde (sadece bir küçük çalışma kadınları içermektedir), çalışılan arter segmentlerindeki (aort, koroner ve serebral arterler) ateroskleroz miktarının orantılı olduğunu göstermiştir (71). HDL kolesterolün ölçüldüğü tek çalışmada, koroner ateroskleroz ile ters orantılı bulunmuştur (71). Çocuklar ve genç erişkinlerde, kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendiren, uzun süreli bir epidemiyolojik çalışma olan, Bogalusa Heart Study'den gelen son veriler, otopsi yapılan çocuk

ve genç erişkinlerdeki aterosklerozun, antemortem risk faktörleriyle güçlü şekilde ilişkili olduğu yönündedir (72). LDL kolesterol, trigliseridler, vücut kitle indeksi ve yüksek kan basıncı ile yağlı çizgiler ve daha ileri koroner arter lezyonları arasında pozitif yönde ilişki vardır; HDL kolesterol ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (71).

Yüksek plazma Lp(a) konsantrasyonları, KAH riski yüksek olan bireyleri tanımlar. Ancak, Lp(a) ile tıkaçıcı arter hastalığı arasında neden sonuç ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Lp(a), ön planda aterosklerotik plaklarda yerleşir. Ancak PDAY (The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group) çalışmasında, otopsi yapılan kişilerde ateroskleroz yaygınlığı ile ne Lp(a) konsantrasyonu ne de büyüklüğü arasında güçlü ve tutarlı bir korelasyon gösterilememiştir (73). Bu nedenle, apolipoprotein A (apo(A)) (yapısı plazminojene oldukça benzer) içeren Lp(a)'nın muhtemelen aterosklerozu teşvik etmek yerine, trombotik komplikasyonlara yönelik çalıştığı düşünülmektedir.

Plak içeriği açısından, son ani koroner ölüm çalışmaları, erkeklerde ve menapoz sonrası kadınlarda, yüksek total kolesterol ve düşük HDL kolesterolün, ve özellikle yüksek total/HDL kolesterol oranının hassas, yırtılmaya yatkın ve tromboz eklenme riski yüksek plak oluşma riskini artırdığını belirtmektedir (74).

2.7.4. SİGARA

Her iki cinste, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile KAH arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (75). Sigara içiciliği, riski 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur. Sigaradaki modifikasyonların veya filtrelerin riski azalttığına dair kanıt yoktur. İçme çekilmediği zaman pipo veya sigara içiciliği veya tütün çiğneme gibi oral tütün kullanımı daha küçük risk taşır. Açıkça sigara içiciliği mortalitenin en önemli önlenilebilir nedenidir (1).

Aktif sigara içiciliği, uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır. 18 epidemiyolojik

çalışmanın yapılan bir meta analizinde sigara içmeyen insanların, sigara dumanına maruz kalmasının riski %20-30 artırdığı gösterilmiştir (1).

Patofizyolojik çalışmalar, sigara içiciliğinin koroner arter hastalığına neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri ortaya atmıştır. Sigara içen kişilerde, okside LDL'de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur. Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direkt etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar. Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması, miyokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda, artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birlikte (76).

Sigara içme, patogenetik olarak, kolesterole bağlı bir risk faktörüdür. Sigaranın aterojen etkisi çok azdır. Sigara içme, sigara içiciliğinin yoğun ama kolesterol düzeyinin düşük olduğu toplumlarda olduğu gibi, tek başına KAH insidansını artırmaz (65). Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde, endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağımlı ve geriye dönebilen bir bozulma saptanmıştır (1).

Sigara stabil anjina için değil, ancak miyokard infarktüsü için güçlü bir prediktördür (64,77). Bu sigaranın koroner ateroskleroza yol açmadığı ama belli bir koroner ateroskleroz düzeyine ulaşan kişilerde, trombotik olay riskini artırdığı anlamına gelebilir. Bu konuda kanıtlar, otopsi takipleri yapılan prospektif epidemiyolojik çalışmalardan gelmektedir: sigara içenlerde koroner ateroskleroz, sigara içmeyenlerden daha yaygın değildir. Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerde, sigara içenlerde içmeyenlerden daha sık koroner trombüs saptanmıştır (74). Mevcut bilgiler sigaranın, doku faktör ekspresyonunu artırarak plağın trombojenitesini artırabileceğini düşündürmektedir (78). Koroner aterosklerozun aksine aort ateroskleroza, özellikle abdominal aort anevrizması sigara içmeyle yakından ilişkilidir.

Miyokard infarktüsü oluşumunda, hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki bulunmaktadır: birincisi koroner ateroskleroza teşvik eder sonraki miyokard infarktüsünü tetikler (64). Sigaranın miyokard infarktüsünü tetiklediği spesifik mekanizmalar bilinmemekle birlikte, büyük

ihimalle lokal (plak trombojenitesi) ve/veya sigaraya bağılı sistemik faktörlerin meydana getirdiğı koroner plaklardaki tromboza bağılıdır (79). Sigaranın aterojen değıilde trombojen olduğuna dair bazı kanıtlar şunlardır (79): 1) sigara trombüsün aracılık ettiğı olaylarda (miyokard infarktüsü) güçlü bir risk faktörü olmasına karşı aterosklerozun sadece semptomlara neden olduğu durumlarda (anjina pektoris) değıildir; 2) anjiyografik olarak sigara, yavaş plak progresyonundan ziyade, koronerlerde hızlı tıkanmayla ilişkilidir; 3) miyokard infarktüsünde tromboliz sonrası sigara ićenlerde ićenmeyenlere göre damarda daha az rezidüel duvar hastalığı kalır; 4) sigara sistemik hipertrombotik bir durumla (sistemik trombin üretimi, aktive trombositler ve yüksek fibrinojen) ilişkilidir; 5) patoanatomik olarak sigara ile koroner tromboz arasında güçlü bir bağıntı varken, altta yatan ateroskleroz ile ilişki zayıftır ve 6) sigaranın bırakılmasıyla miyokard infarktüsü riskinin hızla ve ciddi ölçüde azalması sorumlu sürecin hızla gerilediğini gösterir.

2.7.5. CİNSİYET

Her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı, KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. Birleşik Devletler'de, 60 yaşına dek 17 kadından sadece birinde, erkeklerin ise 5'inden birinin başından koroner olay geçmiştir. 60 yaş sonrasında ise, gerek erkek gerekse kadınlarda ölümün önde gelen nedeni KAH olmakta ve erkeklerin sayısı kadar kadın da hastalıktan ölmektedir. Diyabet kadınlarda, kadın olmanın kazandırdığı koruma faktörünü yok edecek düzeyde güçlü bir risk faktörüdür. Cinsiyetin KAH riski üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterole bağımlıdır. Total kolesterol 150 mg/dL üzerinde değıilse, ne erkekler ne de kadınlarda KAH gelişmemektedir. Düzey ne kadar yüksekse olay riski o kadar yüksektir ve cinsiyetten bağımsız olarak olay daha erken ortaya çıkmaktadır (1).

Premenapozal dönemle uyumlu olarak, KAH'dan koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Menapozla birlikte LDL düzeyleri yükselmeye başlar. HDL'de ise artma durur veya biraz düşer. Böylece LDL-HDL oranı kötüleşir. Hormon replasman tedavisinin lipid profilini düzeltmesine karşı, östrojenin yararlı etkileri serum lipid düzeyleri üzerine olan etkisiyle sınırlı kalmayabilir. Özellikle, östrojen tedavisiyle endotel fonksiyonlarında iyileşme görülmesi, östrojenin

damar duvarında doğrudan ateroskleroza karşı koruyucu etkilerinin olduğunu (vasküler hücrelerde östrojen reseptörleri bulunmaktadır) düşündürmektedir. İnsan dışındaki primatlarda ve farelerde östrojen, diyetin indüklediği ateroskleroza (muhtemelen endotel bağımlı mekanizmalarla) azaltmıştır (1).

Prematür menapoz (45 yaş öncesi) veya ooforektominin KAH riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir. Ancak overlerin, dolayısıyla östrojen salınımının intak bırakıldığı basit histerektomi ile de risk artmaktadır. Bunun menstrüasyonun kaybına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Demirin lipid peroksidasyonuna aracılık eden güçlü bir oksidan olması, epidemiyolojik çalışmalarda toplam vücut demiri ile kardiyovasküler risk arasında pozitif bir ilişki bulunmasının nedenini açıklayabilir. Demir deposu ve KAH'ın nedensel biçimde ilişkili olduğunu ileri süren demir hipotezi, sık görülen bir hemokromatoz gen mutasyonunun heterozigot taşıyıcılarında KAH riskinin arttığının saptanmasıyla tekrar değerlendirilmiştir (1).

International Atherosclerosis Study'de (IAP, 1960-1964) diğer cinsiyet-ırk alt gruplarıyla karşılaştırıldığında, beyaz erkekler umulmadık şekilde ateroskleroza yatkın bulunmuştur. Aort, koroner ve serebral ateroskleroz yaygınlık derecesinde cinsiyet farklılığının beyazlarda belirgin olmasına karşı siyahlarda en azdı. Aksine, çok daha sonra başlayan (1985) PDAY çalışmasında değerlendirmenin IAP çalışmasındaki aynı metodla (gros olarak plaklarla kaplı intimal yüzey) yapılmasına rağmen, beyaz erkekler artık en yatkın alt grubu oluşturuyordu: belirgin cinsiyet farklılığı saptanmadı ve siyahlar (her iki cinsiyet) en az beyaz erkekler kadar ateroskleroza yatkın bulundu. Mikroskopik olarak değerlendirildiğinde, ileri plakların, 30-34 yaşlarında erkeklerde kadınlara göre çok daha fazla olmasıyla, koroner lezyonların erkeklerde kadınlardan daha hızlı ilerlediği kanıtlanmıştır. Hızlı trombüs aracılı plak ilerlemesine yönelik altta yatan mekanizma, bir oranda cinsiyete bağlı gibi görünmektedir: plak erozyonu (rüptüre karşı) kadınlarda erkeklerden daha siktir (1).

2.7.6. YAŞ

Yaş, KAH için güçlü bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar, cinsiyet ve etnik bağımsızlıklardan bağımsız bir şekilde, ateroskleroz oluşumu yaşla giderek

artar. Ateroskleroz ve stabil anginanın (sadece ateroskleroz neden olur) 65 yaşından sonra daha az belirgin artmasına karşı, yeni başlayan kalp krizlerinin çoğu (ateroskleroz artı tromboz) özellikle kadınlarda olmak üzere 65 yaşından sonra görülür. KAH mortalitesi yaşlılarda yaşla beraber giderek artar. Bu paradoksun nedeni (yaşla birlikte daha tehlikeli ama daha yaygın olmayan ateroskleroz) bilinmemektedir, ama mevcut ateroskleroza yaşa bağlı değişikliklerin eklenmesi ve elbette yaşlılarda ölüm hızının daha yüksek olması söz konusu olabilir. Mesela, yaşa bağlı arter sertleşmesiyle artan nabız ve sistolik kan basıncı miyokard infarktüsü ve koroner ölümü öngören güçlü parametrelerdir. Sistolik hipertansiyon tedavisi çok yaşlılarda, inme ve KAH riskini azaltır (1).

Yaş her ne kadar güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın KAH riskine bağımsız katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama serum total kolesterol düzeylerinin 150 mg/dL olduğu toplumlarda aterosklerotik olaylar yaşlılarda bile seyrekir. Yenidoğanlarda umbilikal kanda ortalama serum total kolesterol düzeyi yaklaşık 75 mg/dL'dir. Hayatın ilk haftasında bu değer 150 mg/dL'e yükselir ve yaklaşık 20 yaşa kadar bu düzeyde kalır, daha sonra gittikçe artar. Erkekler erken yaşlarda, kadınlar ise geç yaşlarda daha yüksek değerlere sahiptir (1).

2.7.7. FİZİKSEL İNAKTİVİTE

Fiziksel inaktivite KAH için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur. Hayvan çalışmalarında, gözlemsel çalışmalarda ve klinik çalışmalarda sedanter yaşam tarzı ile KAH arasında bir bağlantı saptanmıştır. Aterojenik diyet ile beslenen ve orta yoğunlukta egzersiz yapan maymunlar, aynı diyet ile beslenip egzersiz yapmayan maymunlar ile karşılaştırıldığında koroner aterosklerozun azaldığı ve koroner arterlerin genişlediği gözlenmiştir. Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller. Miyokard infarktüsü ve ani ölüm riski egzersiz sırasında en yüksektir ancak düzenli olarak egzersiz yapan kişilerde miyokard infarktüsü ve ani ölüm riski alır. Azalmış mortalitenin en yüksek olduğu kişiler, sedanter

yaşamdan orta dereceli aktif hale gelen kişilerdir. Yüksek yoğunlukta aktivite ile karşılaştırıldığında orta yoğunlukta aktivite kardiyovasküler mortalite üzerinde çok daha fazla faydalıdır (1).

Egzersiz azlığında, harcanan kalori azaldığından, şişmanlığın yanı sıra insülin direnci, kan lipid bozuklukları, hipertansiyon gibi risk faktörleri ortaya çıkmakta, kardiyovasküler fonksiyonel kapasite azalmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte, insüline duyarlılık artmakta, kan basıncı düşmekte, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (1).

Fiziksel inaktivite, düzeltilebilecek majör risk faktörleri arasında sıralanmış ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri girişiminde odaklanılacak ana hedef olarak kabul edilmiştir. Yapılacak fiziksel egzersizin tipi, şiddeti ve süresi önemlidir; haftada en az 4 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme ve benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardı sıra kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, KAH riskini azaltmakta yararlı olmaktadır. Daha yoğun egzersiz, özellikle yaşlılarda, kalp hastalığı olanlarda ve yüksek riskli kimselerde sakıncalı olup, 1/60000 oranında ani ölüm ve bundan 7 kat yüksek olarak miyokarda infarktüsüne yol açma gibi ciddi riskler taşımaktadır. Bu nedenle, orta riskli grupta bulunan yaşı 45'i aşan erkekler ve 55'i aşan kadınlar ile yüksek riskli kimseler, önce semptomla sınırlı efor testi ile değerlendirilmeli, yapabilecekleri egzersiz düzeyi belirlendikten sonra egzersiz önerilmelidir (1).

Egzersiz kişinin kendini iyi hissettiği zamanlarda, açken veya yemekten iki saat sonra, yeterli sıvı alınarak, çok sıcak, nemli veya aşırı güneşli olmayan ortamda, rahat elbise ve ayakkabı ile yapılmalı, yavaş başlamalı ve yavaş sonlandırılmalıdır (1).

2.7.8. OBEZİTE

Morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olan obezite artık bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obezitenin ilk aşamalarında metabolik ve nöroendokrin değişiklikler söz konusudur. Tedavi edilmediğinde, asemptomatik metabolik değişiklikler, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır (1).

Obezite ölçütü olarak kullanılan beden kitle indeksi (BKİ) (ağırlık(kilo)/boy'un(m) karesi) ölçütüyle DSÖ tarafından yapılan sınıflamada, beden kitle indeksi: 18.5-24.9 normal, 25-29.9 kilo fazlalığı, 30 ve üstü obezite, 40 ve üstü kg/m² ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır. Beden kitle indeksindeki bir birimlik artış, koroner arter hastalığı mortalitesinde %4-5 bir artışa neden olmaktadır. Obezite genel mortalitede de bir artışa yol açmaktadır. Tip 2 diyabeti olan olguların %67'sinde beden kitle indeksinin kilo fazlalığı, yarısında ise obezite sınırlarında olduğu saptanmıştır. Eşlik eden metabolik anormallikler, obezitenin derecesi ve süresi ile artmaktadır. Obez bireylerde, CRP ve Lp(a) düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (1).

Karın içindeki yağ kitlesinin artması ile karakterli abdominal obezite, kardiyovasküler riski özellikle artıran bir alt grubu oluşturmaktadır. Obez kişilerde tip 2 diyabet gelişme riski 2 kat fazla iken bu risk abdominal obezitesi olanlarda 10 kat fazladır. Bel çevresinin kadında >88 cm, erkekte >102 cm olması durumunda abdominal obezite tanısı konur. Abdominal obezite sıklıkla metabolik sendromun bir unsuru olup insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü ile birlikte (1).

Obezite toplumumuzda sıklığı giderek artan bir risk faktörüdür. Gerek çocukluk, gerekse erişkin yaşlarda fazla kilo alımının önlenmesi önemli bir hedefdir. Fazla kilolu ve obez kişiler mutlaka kalori kısıtlanması ve düzenli fiziksel egzersiz ile kilolarını verme yönünde teşvik edilmelidirler. Zayıflama hızı haftada 0.5 kg'ı aşmamalıdır (1).

2.7.9. ALKOL

İlimli düzeyde alkol tüketimi ile KAH arasında ters ilişki olduğu farklı toplumlarda yapılan 40'ın üzerinde çalışmada gösterilmiştir. Hafif-orta düzeylerde alkol alımı hiç alınmamasına göre KAH riskini yüzde 10 ila 40 azaltmaktadır. Bu azalma genellikle alkolün lipid ve hemostatik faktörler üzerinde olumlu etkilerine bağlanmıştır. İlimli düzeyde alkol alımı ile yüksek HDL kolesterol ve ApoA1 ve düşük fibrinojen düzeyleri arasında güçlü ve tutarlı, trigliserid düzeylerinde artma ile ise zayıf bir birliktelik bulunmaktadır. KAH ile nedensel şekilde ilişkisi olan bu değişikliklerin KAH riskini %25

azaltabileceği hesaplanmıştır. Alkol ayrıca trombosit agregasyonunu inhibe eder ve fibrinolizi teşvik edebilir. İlimli düzeyde alındığında alkolün kan basıncı üzerine etkisi zayıfken yüksek düzeylerde (günde 1 dubleden fazla) hipertansiyona neden olmakta ve hemorajik inme sıklığı artmaktadır. Bazı çalışmalarda alkol ile insülin duyarlılığında artış arasında ilişki olduğu ve ilimli düzeyde alkol alımının geç başlayan diyabette oldukça yararlı olduğu bildirilmiştir (1).

Düzenli ve ilimli alkol alımının getirdiği sağlık kazancı, düzensiz ve/veya yüksek tüketimin olduğu toplumlarda görülmeyebilir. Ağır alkol tüketenlerde, HDL'nin koruyucu etkisi yitilmektedir ve aşırı alkol alımının içmeyi bıraktıktan sonra rebound tromboza yol açtığı ve ventrikül fibrilasyonuna bağlı ani ölüm riskini artırdığı izlenimi edinilmiştir (1).

2.7.10. PSİKOSOSYAL ETKENLER

Ruhi depresyon, kaygı durumu, düşmanlık duygusu ve sosyal yalnızlık gibi psikososyal etkenler, hem sigara içme gibi riskli davranışlara eşlik etmesi yanında, sempatik sinir sistemini aktive etmeyi de içeren doğrudan fizyopatolojik mekanizmalar yoluyla KAH riskini artırır. Akut miyokard infarktüsü sonrası ciddi bir depresyonla koroner kalp hastalığı arasındaki olası bağı inceleyen prospektif çalışmaların tümü pozitif bir sonuç göstermiştir. Akut miyokard infarktüsü sonrası ciddi bir depresyon öyküsü, gelecekteki kalp hastalığı olay riskinin çok güçlü (yaklaşık 6 kat yükselten) bir bağımsız öngördürücüsüdür. Düşmanlık veya öfke ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Sosyal destek eksikliği normal otonom tonusunu bozmak suretiyle, hem sağlıklı hem de koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde kardiyovasküler riskte yükselmeye neden olur (1).

Buna karşılık, bazı hayat tarzı faktörleri kardiyoprotektif niteliktedir. Evliliğin, dindarlık veya inancın sağladığı destek ve evcil hayvan sahipliği gibi sosyal bağıntı biçimlerinin kardiyovasküler olay riskini azalttığı bildirilmiştir (1).

2.8. SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİ

2.8.1. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

Ateroskleroz, vasküler duvar hücreleri, monositler, T lenfositler, proinflamatuvar sitokinler, kemoatraktan sitokinler ve büyüme faktörlerinin

kompleks bir yapı içinde görev aldığı inflamatuvar bir süreçtir. Yağlı çizgilenmeler aterosklerozun en erken manifestasyonudur. Asıl olarak, monosit kaynaklı makrofajları ve T lenfositleri içeren inflamatuvar bir lezyondur. Oksidatif modifiye LDL kolesterol, serbest radikaller, sigara içimi, yüksek plazma homosistein düzeyi ve infeksiyöz organizmalar endotelin normal kompansatuvar yanıtlarını bozan endotelial disfonksiyona neden olurlar. Birçok karmaşık olay kaskatı sonucunda, izole makrofaj köpük hücreleri, yağlı çizgi formasyonu ve sonuçta stabil veya anstabil fibröz plaklar oluşur (1).

Proinflamatuvar risk faktörleri, interlökin-1 beta (IL-1beta) ve TNF-alfa gibi primer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikleyen lokal (vasküler) veya sistemik (ekstravasküler) inflamasyona yol açarlar. Primer proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif modifiye LDL endoteli aktive ederek inflamatuvar hücrelerin kandan damar duvarına geçişini sağlayan adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarırlar. İlave olarak, proinflamatuvar sitokinler, ateroskleroz patogeneğinde majör rol oynayan kemoatraktan sitokinlerin üretimini de stimüle ederler. Ayrıca, proinflamatuvar sitokinler, sekonder proinflamatuvar sitokin olan ve karaciğerde akut faz proteinlerinin üretimini stimüle eden interlökin-6 (IL-6) düzeyini de artırır. CRP, serum amiloid A (SAA) ve fibrinojen bu akut faz proteinlerine örnek olarak verilebilir (1).

İnflamasyon belirteçleri

- 1) Sitokinler
 - a-Primer proinflamatuvar sitokinler (İnterlökin-1 (IL-1), TNF-alfa)
 - b-Sekonder proinflamatuvar sitokinler (IL-6)
 - c-Kemoatraktan sitokinler (İnterlökin-8 (IL-8), MCP-1)
- 2) Adezyon molekülleri
 - a-Selektinler (P-selektin, E-selektin, L-selektin)
 - b-Selüler adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1)
- 3) Akut faz proteinleri
 - a-Yüksek konsantrasyonda üretilenler (CRP, SAA)
 - b-Düşük konsantrasyonda üretilenler (Fibrinojen)

İTERLÖKİN-1

IL-1, bir glikoprotein ve primer proinflamatuvar bir sitokindir. İnterlökin-1 alfa (IL-1alfa) ve IL-1 beta olmak üzere iki majör biyolojik aktif formu vardır. IL-1 beta, insanlarda dominant izoformdur. Hem IL-1beta hem de IL-1alfa, hedef hücrelerinde aynı reseptörlere bağlanırlar. Monosit ve makrofajlar IL-1'in ana kaynağıdır, bunların yanı sıra endotelial hücreler de IL-1 üretirler (1).

IL-1, monositleri aktive ederek, endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak, diğer sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin sekresyonunu indükleyerek ve düz kas hücre proliferasyonunu stimüle ederek ateroskleroz esnasında vasküler duvarda oluşan inflamatuvar yanıtı aracılık eder (80). İlave olarak, IL-1 endotelial hücre prokoagulan aktivitesini ve lipid metabolizmasını da etkileyerek ateroskleroz sürecini tetikleyebilir.

İnsan arteriyel plaklarında IL-1 sentezinin arttığı gösterilmiştir (81). Minimal koroner arter hastalığında IL-1 beta'nın serum konsantrasyonu yüksektir.

TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA

Daha önceden bilinen antitümör aktivitesine ilaveten, günümüzde TNF-alfa'nın multiple biyolojik kapasiteye sahip bir sitokin olduğu gösterilmiştir (82). Tümör hücreleri üzerine olan sitostatik ve sitotoksik etkilerine ilaveten TNF-alfa, potent negatif inotropik etkileriyle birlikte primer bir proinflamatuvar sitokindir. Hücre yüzeylerinde TNF reseptör 1 (P55) ve TNF reseptör 2 (P75) olarak adlandırılan iki reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörler eritrositler hariç bütün hücre tiplerinde bulunurlar.

Monosit ve makrofajlar TNF-alfa için asıl kaynağı oluştururlar, fakat T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler, düz kas hücreleri, endotelial hücreler ve bazı tümör hücreleri de TNF-alfa üretimine katkıda bulunabilirler (82). TNF-alfa KAH patogenezinde majör rol oynar, insan aterosklerotik plaklarından izole edilmişlerdir.

TNF-alfa'nın serum konsantrasyonu miyokardiyal infarktüstten sonra artar. Akut koroner sendrom sonrası ortaya çıkan aşırı TNF-alfa salınımına karşılık protektif mekanizmayla TNF reseptörlerinin konsantrasyonu da hızlı bir şekilde artış gösterir. IL-6'a benzer şekilde, TNF-alfa da akut faz proteinlerinin

sentezinin regülasyonunda önemli rol oynar (83). Bu etkiye ilaveten TNF, lipid metabolizmasının ve insülin rezistansını da etkileyebilir.

İNERLÖKİN-6

IL-6 multifonksiyonel, sekonder proinflamatuvar bir sitokindir. Hümmoral ve selüler yanıtları regüle eder ve inflamasyon ve doku hasarında merkezi bir rol oynar (84). IL-6R denilen reseptör kompleksi IL-6'nın etkilerine aracılık eder.

IL-6, endotelyum, düz kas hücreleri, lenfositler ve makrofajları içeren birçok vasküler hücre tarafından üretilir. Akut faz proteinleri, diğer sitokinler ve büyüme faktörleri için majör indüktördür (85). İlaveten, plateletleri aktive edebilir. Prokoagülan aktiviteye sahiptir. Düz kas hücreleri üzerine mitojenik aktivite gösterir.

İnsan aterosklerotik plaklarında büyük miktarlarda IL-6 olduğu bulunmuştur ve birçok çalışma IL-6 düzeyleri ile KAH şiddeti arasında direkt bir korelasyon olduğunu göstermiştir.

KEMOKİNLER

Kemokinler küçük polipeptid süperfamiliyasının bir üyesidir. Sadece lökosit migrasyonuna aracılık etmez, aynı zamanda, lökositlerin ve diğer birçok hücrenin büyüme ve aktivasyonunda da rol oynarlar. CC ve CXC olarak sınıflandırılırlar. MCP-1, CC sınıfının prototipidir. IL-8 ise CXC sınıfında yer alır (1).

Kemokinler, IL-1 beta ve TNF-alfa gibi primer proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak salınırlar. IL-8 asıl olarak insan aterosklerotik lezyonlarındaki makrofajlardan eksprese edilirken, MCP-1 makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotelyal hücrelerden eksprese edilirler (1).

Hem MCP-1 hem de IL-8 anjiyogenezde majör rol oynayan kemokinlerdir. Her ikisi de monosit ve aktive T hücrelerinin kemoatraksiyonunu kolaylaştırır. IL-8'in ayrıca anjiyogenik faktördür, düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonu indükler (1).

ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Adezyon molekülleri endotelyal hücre yüzeyinde bulunan spesifik proteinlerdir. Bunlara karşılık gelen reseptör proteinleri ise lökosit yüzeylerinde bulunurlar ve kandan damar duvarının içine lökosit migrasyonunu regüle

ederler (86). Lenfosit L-selektin, endotelial E-selektin ve P-selektin bu ailenin üyeleridir.

Adezyon moleküllerinin serum konsantrasyonu ile, KAH gelişimi, miyokard infarktüs riski ve erken post anjiyoplasti restenoz riski arasında korelasyon bulunmaktadır.

C-REAKTİF PROTEİN

CRP, karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Beş adet nonglikolize peptid subüniti bulunmaktadır. CRP sentezi asıl olarak inflame dokudan salınan IL-6 tarafından stimüle edilir. Akut inflamasyon esnasında, CRP düzeyleri 1000 kat artış gösterebilir. Vulnerable ve rüptüre plaklarda CRP immünreaktivitesinin varlığı gösterilmiştir (87). CRP'nin aterosklerozis ve trombozis üzerindeki direkt etkilerinin muhtemel mekanizması kompleman aktivasyonudur (88).

Koroner, serebral ve periferel aterosklerozun varlığı ve şiddeti ile CRP düzeyi arasında korelasyon mevcuttur. Birçok çalışma CRP'nin akut koroner sendromlarda prognostik değerinin bulunduğunu göstermiştir (89). CRP aynı zamanda, sağlıklı erkek ve kadınlarda gelecek koroner olaylar için de prediktördür. CRP düzeyleri ile antiagregan ve statin gibi koruyucu tedavilerinin başlama kararı verilebilir.

SERUM AMİLOİD A

SAA, hasara yanıt olarak üretilen akut faz reaktanıdır. İnflamasyon esnasında düzeyi 1000 kat artabilir. Sentez sonrası HDL'e hızlıca bağlanır ve inflamasyon sırasındaki kolesterol transport modifikasyonunda önemli rol oynar (90). Proinflamatuvar stimulusa yanıt olarak ortaya çıkan SAA sentezi, büyük oranda IL-1 ve IL-6'nın sinerjistik etkilerine bağlıdır. Karaciğer SAA proteininin primer sentez yeridir.

SAA insan aterosklerotik plaklarında bulunur. SAA'nın aterosklerozdaki asıl rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. En muhtemel açıklama HDL'ye bağlandığı için HDL'yi destrüktif dokuya sürüklemesi ve burada akümüle olmasını sağlaması sonucunda kolesterol transportunu olumsuz etkilemesi olabilir. Diğer bir potansiyel mekanizma ise, düz kas hücrelerinde kollajenaz sekresyonunu indükleyerek plakta remodelinge neden olmasıdır (91). Ayrıca, trombosit

agregasyon ve adezyonunu inhibe ederek trombüs formasyonunu etkiler ve LDL'nin oksidasyonunu artırır.

SAA konsantrasyonu genellikle CRP düzeyi ile paralellik gösterir ve bazı çalışmalarda, SAA'nın inflamatuvar hastalıklarda daha sensitif bir marker olduğu tespit edilmiştir (90).

FİBRİNOJEN

Fibrinojen, karaciğerde sentez edilen bir akut faz reaktanı ve anahtar bir koagülasyon faktörüdür. Fibrin prekürsörü olduğu için, fibrinojen trombozide merkezi bir rol oynar, serum viskozitesi ve trombosit agregasyonunu güçlü bir şekilde etkiler. Ayrıca, fibrinojen ve fibrinojen yıkım ürünleri, makrofajların endotelial yüzeye adezyonuna ve intimaya migrasyonuna aracılık eder. Fibrinojen ve fibrinojen yıkım ürünleri düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle ederler (1).

2.8.2.BAZAL BEYAZ KAN HÜCRE (WBC) SAYISI

25 yılı aşkın süredir artmış WBC sayısı ile miyokard infarktüsü gelişme riski arasındaki artış arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Günümüzde artmış WBC sayısının aynı zamanda, epikardiyal ve miyokardiyal perfüzyonun azalması ve klinik gidişatın kötüleşmesi ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Artmış WBC sayısı, akut koroner sendromun tüm spektrumunda kısa ve uzun dönem mortaliteyi olumsuz etkileyen bir prediktördür (1).

2.8.3. ISI ŞOK PROTEİNİ (HSP) 60 VE 65

HSP ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan otoantijenik determinantlardan birisi olabilir. Hücre, inflamasyon, infeksiyon veya oksidatif streslerle stimüle edildiğinde yüksek miktarlarda sentez edilen bir proteindir. HSP60, endotelial hücreler, makrofajlar, düz kas hücreleri ve insan aterosklerotik lezyonlarından eksprese edilir. Yapılan çalışmalar, mikobakteriyel HSP65 antikoru ile karotis arter kalınlaşması arasında ilişki olduğunu göstermiştir (1).

HSP60 antikor titresiyle KAH varlığı arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Aterosklerozla bağlantılı olan 6 infeksiyöz ajana (Sitomegalovirüs, Klamidya pnömoni, Herpes pylori, Hepatit A virüsü ve Herpes virüs tip 1 ve 2) karşı oluşan antikorlarla HSP60 antikoru arasında bir ilişkinin bulunamamış

olması HSP60'ın bağımsız bir KAH prediktörü olabileceğini çağrıştırmaktadır (1).

2.8.4. KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİTİK SİSTEM ANORMALLİKLERİ

İskemik kalp hastalığındaki trombotik bir bileşenin varlığı, günümüzde yaygın kabul görmektedir. Geçtiğimiz hemen hemen on yıl, hemostatik sistem bileşenlerinin, fizyolojik fonksiyonların ötesine geçilmesi ya da yerine getirilememesi yoluyla trombojenez ve klinik olarak belirgin arteriyel hastalıklara nasıl katkıda bulunabileceği konusundaki araştırmalarda önemli artışa sahne olmuştur. Trombositlerin merkezi rolleri ile ilgili hiçbir kuşku bulunmazken, klinik ve epidemiyolojik çalışmalardan en çok yarar sağlayanı, koagülasyon sistemi üzerindeki araştırmalar olmuştur. Koagülasyon sisteminin temel ürünü olan trombinin ana fonksiyonunun genellikle fibrinojenin fibrine dönüştürülmesi olduğu düşünülür. Halbuki trombin aynı zamanda güçlü bir trombosit agregat edici ajandır. Koagülasyon sisteminin trombositleri etkileyen bir başka yönü de, fibrinojenin agregabiliteye kofaktör olarak katkısıdır. Fibrinojen aynı zamanda, koagülasyon sistemi aktive olduğunda vizkosite ve üretilen fibrin miktarını da etkiler. Fibrin(ojen)in, ateromatöz plak oluşumunun oldukça erken evrelerinde olduğu kadar geç evrelerinde de katkısı olduğu artık bilinen bir konudur. Prokoagülan etkilerinin yanı sıra trombin, antikoagülan (antitrombin 3, protein C/S) sistemin aktivasyonunda da rol oynar. Genel popülasyonda iskemik kalp hastalığı insidansı ile prospektif olarak ilişkili olduğu gösterilmiş koagülasyon sistemi bileşenleri faktör 7, faktör 8, fibrinojen, PAI-1 ve antitrombin 3'tür (1).

Plazma fibrinojen düzeyi ve iskemik kalp hastalığı insidansı arasında kuvvetli ve bağımsız bir bağlantının varlığı geniş kapsamlı prospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Dahası bu bağlantı, uzun dönemde de kalıcı olmaktadır. Yine fibrinojen ve inme arasında benzeri bir bağlantının varlığını gösteren prospektif çalışmalar vardır. Yüksek fibrinojen düzeyleri; vizkosite, trombosit agregabilitesi ve fibrin birikimi süreçlerindeki etkileri aracılığıyla ve ayrıca aterom gelişmesine de katkıda bulunarak trombojenik potansiyeli arttırmaktadırlar (1).

2.8.5. KALSİYUM VE KORONER ARTER HASTALIĞI

Kalsifikasyon, ilerlemiş aterosklerozun özelliği olarak post mortem incelemelerde yüzyıllardır saptanmaktadır. İlerlemiş plaklarda, yüzeysel olarak kollajen başlıkta, plak altındaki intimada ve lipid çekirdeği çevresinde dağınık olarak kalsiyum depolanmaları bulunur. Radyolojik olarak gösterilebilen kalsifikasyon, çok ilerlemiş ateroskleroz bulunduğunu gösterir. Oldukça yakın zamanlara kadar, ilerlemiş lezyonlarda varlığı açıkca görülebilen kalsiyumun, aterosklerozun erken evrelerinde de rol oynayabileceği pek düşünülüyordu. Ancak hem insanlardaki patolojik incelemeler hem de hayvan deneyleri, kalsiyumun, hastalığın başlangıcına katkısı olabileceği yönünde katkılar sağlamıştır. Yenidoğanların ve bebeklerin arterlerinde görülen en erken lipid lezyonlarıyla ilişkili olarak kalsiyum depoları bulunmuştur. Arterlerin kalsiyumdan zarar görebileceği yönündeki ilk gözlem; tavşan ve kobaylara çözünebilir kalsiyum tuzları enjeksiyonu ile damar duvarı lamina elastika internasında parçalanma meydana gelmesidir. Bu ilk gözlemden sonra, kalsiyumun ateroskleroz gelişiminde birincil etmen olabileceği görüşü çeşitli çalışmalardan elde edilen kanıtların sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Bu kanıtlardan bazıları şunlardır: 1) normal arterlerdeki yaşlanmaya eşlik eden kalsiyum artışı, sigara, hipertansiyon ve diyabet gibi belli başlı koroner risk faktörleri tarafından belirgin derecede hızlandırılır, 2) erken yağ çizgilerinden olgun fibröz plaklara dek uzanan aterosklerotik lezyonlarda, lipidden daha çok kalsiyum birikir, 3) kalsiyum antagonistleri, kolesterolle beslenen tavşanlarda ateroskleroz gelişimini azaltır, 4) kısa bir süre önce kontrollü klinik çalışmalar, erken evre koroner kalp hastalığı bulunanlarda uzun süre nifedipin uygulamasının plasebo kullanan hastalara göre yeni koroner lezyonlar ortaya çıkışını azalttığını göstermiştir (1).

2.8.6. KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI

Karotis intima-media kalınlığı, erken aterosklerozun, hastalığın anatomik yaygınlığının ve progresyonunun öngördürücüsüdür.

İntima-media kalınlığı en kolay olarak B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilir. İntima-media kalınlığı ile birçok kardiyovasküler risk faktörleri arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. Karotis intima-media kalınlığı

normalde, her 10 yılda 0.04 mm artar. Kolesterol alımı, vücut kitle indeksi ve sigara içimi ile karotis intima-media kalınlığının artması arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. İntima-media kalınlığı üzerine en fazla etkisi olan risk faktörü hipertansiyondur. Hipertansiyon açısından soygeçmiş anamnezi bulunan genç normotansiflerde intima-media kalınlığının artmış olduğu ve artışın bu normal olgularda hipertansiyon gelişiminin prediktörü olabileceği düşünülmektedir (1).

Karotis intima-media kalınlığının miyokard infarktüsü ve stroke gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmaların metaanalizi sonucunda kanıtlanmıştır. Günümüzde, intima-media kalınlığının prelinik (asemptomatik) aterosklerozun belirlenmesinde ve primer korunma altına alınması gereken yüksek riskli hastaların saptanmasında faydalı ve kolay uygulanabilir bir öngördürücü olduğu düşünülmektedir (1).

2.8.7. ANJİYOTENSİN, OKSİDATİF STRES VE ATEROSKLEROZ

Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, postmenapozal kadınlarda östrojen miktarının azalması, homosistein düzeylerinin yüksekliği ve sigara içimi gibi birçok ateroskleroz risk faktörünün en sık görülen ortak mekanizmasının oksidatif stres olduğu belirlenmiştir. Bu risk faktörlerinin hepsi hidrojen peroksid, hidroksil ve serbest oksijen gibi reaktif oksijen radikallerinin miktarını artırır. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda anjiyotensin 2'nin de benzer şekilde oksijen radikallerini artırarak ateroenez progresyonunda rol oynadığı saptanmıştır (1).

Anjiyotensin 2, makrofajların, endotelial hücrelerin ve vasküler düz kas hücrelerinin reaktif oksijen radikallerinin üretimini stimüle eder. LDL'nin oksidatif modifikasyonunu artırır ve TNF, interlökinler gibi sitokinlerin ekspresyonunu indükleyerek bunların reaktif oksijen radikali üretimini stimüle eder (1).

Reaktif oksijen radikal üretimini değişik mekanizmalarla stimüle etmesinin yanı sıra, anjiyotensin 2, vasküler düz kas hücre büyümesini ve otokrin büyüme faktörlerini direkt olarak artırarak ve inflamatuvar gen ekspresyonunu stimüle ederek proaterojenik etki gösterir (1).

Anjiyotensin 2'nin proaterojenik etkileri endotelial disfonksiyon varlığıyla bağlantılıdır (1).

2.8.8. AORT SKLEROZU VE ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Aort kapak sklerozu, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olmadan aort kapak yaprakçıklarında oluşan fokal kalınlaşmalardır. 65 yaş üstü yetişkinlerin yaklaşık %25'inde görülür (3).

Aort kapak yaprakçıkları avaskülerdir ve az miktarda düz kas hücreleri içerirler. Kalsifik aort kapağı hastalığındaki en erken lezyon, yaprakçığın aort yüzünde subendotelial lezyonun ortaya çıkmasıdır. Bu subendotelial lezyon büyük miktarlarda oksidize LDL ihtiva eder. Bu erken lezyonun hücresel kompozisyonu baskın olarak makrofajlar ve daha az miktarda T lenfositlerinden oluşur. Makrofaj aktivasyonu ile köpük hücreleri oluşur. Daha sonraki lezyon ilerleyiş basamakları ve bu patolojiye yol açan risk faktörleri aterosklerozla benzerlik gösterdiği için aort kapak sklerozunun kendisi, özellikle yaşlılarda görülen selim bir ekokardiyografi bulgusu olarak değerlendirilmeden ziyade, gelecek koroner ateroskleroz kliniği ve daha sonraki sonlanım noktaları açısından çok önemli bir prediktör olduğu üstünde çalışmalar sürdürülmekte ve her geçen gün görüş birliğine varılmaktadır (1).

2.9. NONİNVAZİF GÖRÜNTÜLEME METODLARIYLA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZUN TAYİNİ

2.9.1. NÜKLEER GÖRÜNTÜLEME

Deneysel ve klinik çalışmalar, batılı ülkelerde KAH riskini önemli ölçüde azaltmıştır. Randomize çalışmalara dayanan bugünkü kanıtlar, iskemik kalp hastalığı ve inmeyle ilgili ölümlerde %35-50 oranında azalma olduğunu göstermektedir (92). 1973'ten 1993'e kadar olan mortalite istatistiklerinin karşılaştırılması, özellikle genç ve orta yaşlı popülasyonda ölüm sayısının düştüğünü ortaya çıkarmıştır. Bu olumlu sonuçlar, gelişmiş teşhis yöntemleri ve etkili risk azaltıcı tedavilere bağlıdır (93). Kan basıncını ve kolesterol düzeylerini düşürmeyi amaçlayan yeni tedaviler, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde etkili yöntemlerdir. Kolesterol açısından bakıldığında; serum düzeyi ile KAH riski arasında doğrusal bir ilişki gösterilmiştir. Kolesterol düzeyinde %10'luk bir azalma, hastalık riskinde %30 azalma anlamına

gelmektedir, ve etkili, düşük riskli ilaçlar kolesterol düzeyinin önemli ölçüde düşürülmesini olanaklı kılmıştır. Bu etkili tedavi yöntemlerinin ortaya çıkması, risk düzeyinin, anamnez ya da görüntülemesiz treadmill stres testiyle mümkün olandan daha doğru ve kantitatif olarak belirlenmesinin gereğini doğurmuştur.

Nükleer görüntüleme için uygun hastaların seçilmesinde esas, hastanın KAH olması ya da önemli kardiyak son noktaların ortaya çıkması olasılığının, test öncesi klinik olarak belirlenmesidir. Test öncesi klinik riskin doğru belirlenmesi, nükleer kardiyojiden en çok yararlanacak hastaların seçilmesini sağlar. Büyük çoğunluğunu semptomatik hastaların oluşturduğu popülasyonlarda KAH'nın ciddiyeti ve yaygınlığı ile kardiyak sürveyi kestirebilmek için birkaç farklı model üretilmiştir (94). Bu yaklaşımlardan biri yaş, cinsiyet, semptom sınıflaması ve geleneksel risk faktörlerine (sistolik kan basıncı, sigara hikayesi, glukoz intoleransı, dinlenme EKG'sinde ST segment bozuklukları, aile hikayesi) dayanarak KAH olasılığını öngören, geçerlilik kazanmış bir bilgisayar akım şemasıdır (94).

KAH'ın tanısı, miyokard perfüzyon SPECT'in en sık endikasyonlarından biridir. Bu; dinlenme EKG'sinde bozukluk nedeniyle eforlu EKG'ye uygun olmayan hastaları da içeren ve test öncesi olasılığı orta düzeyde olan grup için özellikle uygun bir endikasyondur (1).

KAH tanısı için, bu görüşler doğrultusunda, treadmill EKG testinin duyarlılık ve özgüllüğünü de katarak hazırlanan bir klinik algoritma hazırlanmıştır. Anjiyografik olarak önemli (>%50 darlık) KAH bulunması olasılığı düşük (<0.15) olan hastalar, standart bir egzersiz tolerans testi yapılmaksızın bile ayırt edilebilir. Egzersiz testi öncesi KAH olasılığı düşük olan hastalar için daha ileri tetkiklere gerek yoktur, ancak yakın klinik izleme önerilir. Egzersiz tolerans testi öncesi KAH olasılığı orta (0.15-0.50) düzeyde olan hastalar için bir sonraki aşama standart egzersiz tolerans testidir. Egzersiz testi sonrası olasılığı orta düzeyde kalan (ve ayrıca sol dal bloğu, sol ventrikül hipertrofisi gibi nedenlerle egzersiz testi şüpheli olan) hastalar ile, egzersiz testi öncesi KAH olasılığı 0.50-0.85 arasındaki (bu hastalarda egzersiz testinin negatif bulunması bile KAH olasılığını düşürmez) hastalar, stresli nükleer görüntülemeden yarar görürler.

Egzersiz testi öncesi KAH olasılığı yüksek (>0.85) olan hastaların KAH olduğu kabul edilir ve bunlarda tanı için nükleer görüntülemeye gerek yoktur (1).

Hasta yaklaşımında yeni bir bakış açısı oluşmaya başladığından beri miyokard perfüzyon SPECT'in risk düzeyi belirlenmesi için kullanılması en hızlı artan uygulama olmuştur. KAH'dan şüphelenilen hastanın doğrudan anjiyografiye gönderilip, çoğunlukla da revaskülarize edildiği, teşhise dayalı basit yaklaşım, maliyet hesaplarının yapıldığı ve tıpsal tedavinin çok ilerlediği modern dünyada yerini, risk belirlenmesine dayalı bir yaklaşıma bırakmıştır. Riske dayalı yaklaşımda, KAH var mı yok mu sorusundan çok, hangi hastaların kalp kaynaklı ölüm ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü açısından yüksek riskli olduğu hangilerinin düşük riskli olduğu sorusu odak noktasıdır (1).

Nasıl ki KAH tanısı için nükleer kardiyojiye en uygun hastalar test öncesi olasılığı orta düzeyde olan hastalarsa, risk belirlenmesi için kullanıldığında da benzer şekilde en uygun hastalar test öncesi kardiyak riski orta derecede olan hastalardır. Test öncesi risk düzeyi düşük ya da yüksek düzeyde olan hastalarda nükleer görüntülemenin prognostik amaçla kullanılması, maliyet-etkinlik açısından yetersiz bir uygulamadır. Çünkü bu hastaların risk düzeyi zaten belirlenmiştir. Burada artık yapılması gereken riske göre etkili bir yaklaşım ve uygun tedavinin düzenlenmesidir. Düşük riskli hastalarda, ileri tetkiklerin en alt düzeyde tutulması gereksiz harcamalardan kaçınılmasını sağlar. Bunun aksine yüksek riskli hastalarda koroner anjiyografi ve revaskülarizasyonu içeren daha agresif bir yaklaşım uygun olacaktır. Burada dikkati çekmesi gereken konu nükleer kardiyoji tanı için kullanıldığında en uygun hastalar test öncesi KAH olasılığı orta düzeyde olanlarken, risk değerlendirilmesinde endikasyon test öncesi KAH olasılığı yüksek olan gruba doğru genişler (1).

Nükleer yöntemlerin risk belirlenmesindeki gücü, stres sonrası yapılan perfüzyon ve fonksiyon ölçümleri ile, KAH'ta prognozu belirleyen majör parametrelerin değerlendirilebilmesinden kaynaklanır. Bu ölçümler arasında infarktüs dokusunun alanı, tehdit altındaki miyokardın miktarı ve tehditin ciddiyeti vardır. Prognostik açıdan önemli bir başka faktör de KAH'nın kararlılığı veya kararsızlığıdır. Kararlılık kavramı, paradoks olduğu düşünülen bir sorunun

anlaşılmasını sağlayabilir. Şöyle ki, nükleer testlerin pozitif sonuç verdiği ciddi boyutlarda kalp kaynaklı ölüm ya da ölümcül olmayan miyokard infarktüsü riski çok düşüktür. Bunun tersine infarktüslerin çoğunluğu infarktüs öncesi darlığın %50'nin altında olduğu lezyonlardan kaynaklanır (95). Hafif darlıklara neden olan plakların, strese verdikleri yanıtı göre kararlı veya kararsız plak olabilmesi ile bu paradoksun açıklanabileceği düşünülmüştür. Nükleer testler fizyolojik değerlendirme yapabilmeleri sayesinde, anatomik darlığı tanımlamaktan öteye giderek, ciddi darlık bulunmayan durumlarda bile endotel fonksiyon bozukluklarını ayırt ederek yüksek riski saptarlar (1).

Mümkün olduğu kadar çok prognostik bilgi elde edebilmek için nükleer testin sadece normal mi yoksa bozuk mu olduğuna bakmak yerine; bozukluğun yaygınlığının ve ciddiyetinin kantitatif ya da semikantitatif olarak bütünüyle ortaya konması gerekir. Ayrıca risk değerlendirilmesinde hem perfüzyonun hem de fonksiyonun birlikte değerlendirilmesinin değeri anlaşılmıştır, bu da gated SPECT'in giderek standart miyokard perfüzyon SPECT'in önüne geçmesine neden olmuştur (1).

2.9.2. KALBİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİSİ

Bilgisayarlı tomografi (BT) kalbin hem yapısını, hem de fonksiyonunu tam olarak değerlendirebilen bir teknik halini almıştır. Görüntüleme hızında sağlanan yeni ilerlemeler torasik aorta gibi göreceli olarak sabit ve miyokard gibi hızlı hareket eden yapıların daha eksiksiz olarak değerlendirebilmelerine olanak tanımıştır. Elektrokardiyografi ile eşleştirildiğinde, sistol ve diyastoldeki hareket artefaktlarının oluşturduğu görüntü bulanıklığına büyük ölçüde engel olunmakta ve kalbin donmuş pozları alınabilmektedir. Bu, özellikle koroner arterlerin kontrastlı görüntülerinin alımı ve koroner arter kalsiyumunun nicelleştirilmesi esnasında önemlidir (1).

Kardiyak değerlendirmeleri yapabilmek için halen iki çeşit BT tarayıcısı kullanılmaktadır. Sürekli rotasyon hareketleri yapan BT tarayıcıları 500 msn içinde görüntü elde ederken, elektron ışını bilgisayarlı tomografinin (EIBT) çıkışıyla ekspozisyon zamanları 50 msn'ye dek indirilmiştir (1).

Hem sağ, hem de sol ventrikül spiral BT ve EIBT ile iyi görüntülenir, bu da iki yapının uzaysal olarak mükemmel olarak ayrıştırılmasına olanak tanır.

Epikardiyal ve endokardiyal yüzeylerin sınırlarının belirlenmesi sol ve sağ ventrikül duvar kalınlıklarının ve miyokard kitlesinin doğru ve tekrarlanabilir şekilde ölçülmesine olanak sağlar. Sol ventrikül hipertrofisi nicelleştirilip, seri olarak değerlendirilebilir. Sağ ventrikül displazisi, EIBT'de sağ ventrikülün genişlemiş ve scallop şekilli kesilmiş görüntüsü, düşük atenuasyonlu trabekülasyon özellikleri ve çok miktarda epikardiyal yağ dokusunun bulunması gibi niteliksel bulgularla doğru olarak teşhis edilebilir (1).

Koroner arter kalsifikasyonu ve aterosklerotik plak yükü

Koroner arter kalsifikasyonunun varlığı açık olarak koroner ateroskleroza göstermektedir (96). Bunun ötesinde, EIBT ile elde edilmiş koroner arter kalsiyum skoru, direkt olarak epikardiyal koroner arterlerde bulunan toplam aterosklerotik plak yüküyle ilişkilidir (96). Koroner kalsifikasyon hayatın erken dönemlerinde başlar, ancak daha ileri aterosklerotik lezyonları bulunan yaşlı bireylerde daha hızlı olarak ilerler. Kemik mineralizasyonundakine benzer bir şekilde, hidroksiapatit yapısındaki kalsiyum fosfatın koroner arterlerde çökmesi ile oluşan ve aterosklerotik plak gelişiminin bir unsuru olan kalsifikasyon, aktif, organize ve düzenlenen bir süreçtir (97). Kalsifikasyonun yokluğu aterosklerotik plağın varlığını kategorik olarak dışlamasa da, kalsifikasyon sadece aterosklerotik arterlerde olur ve normal koroner arterlerde bulunmaz. Ama, kalsifikasyon her zaman koroner arterlerdeki luminal darlığın varlığıyla ve düzeyiyle korelasyon göstermez.

Otopsi yapılmış kalplerin koroner arterlerindeki toplam kalsiyum alanının EIBT ile değerlendirilmesi, plak varlığının ve alanının histolojik olarak tespiti ile kıyaslanmıştır. Toplam koroner arter plak alanı ile koroner arter kalsifikasyonu arasında hem tüm kalp düzeyinde, hem de tek koroner arter düzeyinde güçlü bir lineer korelasyon mevcuttur. Ancak toplam kalsiyum alanı toplam plak alanını gerçekte olduğundan daha az olarak tahmin ettirmektedir ve, kalsifiye olan plakların yaklaşık beş katı sayıda kalsifiye olmayan plak bulunmaktadır (23).

Anjiyografide anlamlı (>%50) koroner arter darlığının olması, EIBT'de koroner arter kalsiyumunun varlığı ile ilişkilidir. Ancak, darlığın şiddeti toplam koroner arter kalsiyum skoru ile doğrudan ilişkili değildir. Üstüne çıkıldığında,

çoğu hastanın anlamlı koroner arter darlığının olacağı bir eşik koroner arter kalsiyum skoru değeri var gibi gözükmektedir. Ancak tıkaçıcı KAH ile koroner arter kalsiyum skoru arasındaki ilişkiye rağmen, koroner arter kalsiyum skoru şiddeti, koroner anjiyografiye doğrudan başvurmayı gerektirecek kesin bir kriter olmak için halen fazla kusurludur. Koroner anjiyografi hakkındaki mevcut ACC/AHA kılavuzu, pozitif bir EIBT'ye dayanarak koroner anjiyografi yapılmasını önermemektedir (1).

Koroner arter kalsifikasyonlarının prognostik anlamları

Plak yırtılmasının ve akut kardiyovasküler olayların gelişmesinin olabirliği toplam aterosklerotik plak yüküyle ilişkilidir (99). Koroner arter kalsiyum skorunun şiddeti ile aterosklerotik plağın yaygınlığı arasında doğrudan bir ilişkinin var olmasından dolayı, erozyon veya çatlama sonucu plak yırtılmasına en hassas plakların çok az kalsiyum içeriyor olmalarına rağmen, kalsiyum skoru kardiyak risk faktörleri olan ve diğer anlamlarda heterojen olan hasta popülasyonlarında sonradan gelişebilecek kardiyovasküler olayları tahmin ettirebiliyor olmalıdır (99). Aslında toplam koroner arter kalsiyum skoru, anormal bir stres SPECT çalışmasının en iyi tek prediktörü olarak bulunmuştur. Artık birçok çalışma, yaygın sessiz miyokard iskemisi olan asemptomatik hastaların artmış kardiyak olay riskinin olduğunu göstermiştir. Toplam koroner arter kalsiyum skoru, anlamlı anatomik KAH'ı ve miyokard iskemisini tahmin ettirebilmesinden dolayı, asemptomatik bireylerin risk değerlendirmelerinin yapılması ve potansiyel tedavilerine yol göstermesi açısından faydalı olabilir (1).

EIBT kullanarak KAH taraması

EIBT'nin en iyi uygulamalarından biri, koroner arter kalsifikasyonunun arlığı ve şiddetine dayanılarak subklinik KAH'lı hastaların tespit edilmesinde bir arama testi olarak kullanılması olabilir. Bu, hiperlipideminin tedavisini de içeren agresif risk faktörü modifikasyonunun sonraki kardiyak olayların sıklığını azalttığını gösteren yeni primer koruma çalışmalarının ışığında özellikle doğrudur (1).

Egzersiz treadmill testi ve miyokard perfüzyon görüntülemesi gibi noninvazif teknikler koroner aterosklerozlu hastaları belirleyebilirler. Bununla

birlikte, koroner ateroskleroza ilk evrelerinde belirleyebilen EIBT'den farklı olarak bu teknikler sadece miyokard iskemisi gösteren ilerlemiş KAH'lı hastaları belirleyebilirler. İskeminin varlığı ve yaygınlığı kardiyak olaylar için yüksek riskte olan asemptomatik hastaları doğru olarak belirleyebiliyor olsa da, pozitif test sonucunun çok düşük olan prevalansı, bunların KAH'ın erken tespiti ve tedavisinde primer tarama testleri olarak kullanılmalarını engellemektedir. Aslında, hem egzersiz treadmill testi hem de miyokard perfüzyon görüntülemesi, asemptomatik hastaların taranmasında sınıf 3 endikasyon almışlardır (kullanılmaları savunulmamaktadır) (1).

2.9.3. KALBİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMESİ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) genellikle endokardiyal yüzeylerin mükemmel netlikteki görüntülerini sağlar; dolayısıyla her bir miyokardiyal dilim içindeki sağ ve sol ventriküllerin diyastol sonu ve sistol sonu boyutunun ölçülmesine imkan verir (1).

İskemik kalp hastalığının değişik yönlerini tespit etmek için birkaç MRG yöntemi faydalıdır. Bu yöntemler miyokardiyal doku karakterizasyonu, infarktüs sonrası kontrast ajanlarının yoğunluğunun görüntülemesi, strese bağlı segmenter disfonksiyonun saptanması, perfüzyon görüntülemesi ve spektroskopik yöntemlerle iskemiye bağlı yüksek enerjili fosfat metabolizmasındaki değişikliklerin saptanmasıdır (1).

Kardiyovasküler MR yöntemleri bir araştırma aracı olmanın çok ötesine kardiyovasküler sistemle ilgili durumlar için seçilebilecek tanısal bir yöntem olma durumuna gelmişlerdir. Bu sınırsız tomografik düzlemler oluşturabilen ve operatör ile etkileşimin gerekmediği noninvazif bir yöntemdir. Ayrıca, iyonize radyasyona maruz kalma gibi bir durum söz konusu değildir. Çözünürlük yüksektir ve gerçek-zamanlı görüntüleme normal olarak yeni nesil MR sistemleriyle mümkündür. Aynı zamanda bu yöntem, ATP gibi miyokardın içindeki önemli metabolitleri gösteren spektrum oluşturabilir. MR'ın zayıf yönleri ise taşınabilir olmayışı, aletlerin bakımının pahalı olması ve hastadaki implante aletlerin yerlerini değiştirebilen veya ısıtabilen manyetik alan riski olmasıdır. Teknik olan üstünlüğüne rağmen, kardiyak MRG'in geri kazanımı sadece iki boyutlu eko/ Doppler TEE uygulamalarından biraz daha yüksektir. İnvazif bir

prosedürün yerine tercih edildiği zaman (örneğin; aortografi veya TEE) veya multidiagnostik teknikler gerekmediği durumlarda MR yöntemleri uygulanabilir (1).

2.9.4. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ (PET)

İnsan kalbinin konvansiyonel radyonüklid tekniklerle araştırılması ve ventrikül fonksiyonu ve miyokard kan akımının rölatif bölgesel dağılımı ile sınırlı kalmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi bu sınırları aşar. İnsan kalbinde miyokard kan akımından biyokimyasal reaksiyon hızlarına, substrat akımlarına ve nöronal aktiviteye kadar olan bölgesel fonksiyonların araştırılmasını ve net birimlerle tanımlanmasını sağlar (1).

Bölgesel miyokard kan akımının noninvazif olarak ölçülmesi, insan koroner dolaşımının vazomotor bozuklukları hakkındaki merakı giderme olanağı sağlamıştır. Eğer bozukluklar KAH'ın çok erken dönemlerinden itibaren varsa, hastalığın gelişme stresinde ve prelinik evrede saptanması belki mümkün olacaktır. Bu ölçümler ayrıca, hastalığın ilerlemesinin yanı sıra ilerlemeyi yavaşlatmayı veya durdurmaya amaçlayan girişimler ve yanıtın izlenmesini sağlayabilir (1).

2.9.5. EKOKARDİYOĞRAFİ VE VALVÜLER KALSİFİKASYONLAR

65 yaş üzerindeki yetişkinlerin %21-26'sında, 85 yaş üzerindekiilerin ise %48'inde sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olmadan aort kapakta kalsifikasyon görülür (100). Aort kapak sklerozunun (AVS) etiyolojisi mitral annüler kalsifikasyona (MAK) benzerdir ve her ikisi de KAH'ı da içeren vasküler sistem ateroskerozuyla yakından ilişkilidir (101). MAK ve AVS aterosklerozun bir manifestasyonu olarak kabul edilmektedirler.

Sistemik arteriyel ateroskleroz, aort kapak küspislerinin aortik yüzeyinde ve posterior mitral kapakçığın ventriküler yüzeyinde yağlı plakların depozisyonu ile ilişkilidir. Yağlı plaklar büyüdükçe kalsifiye depozitlere dejenere olurlar. KAH'ın majör risk faktörleri olan yaş, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipideminin darlığın eşlik etmediği AVS ve MAK ile güçlü ve anlamlı şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (101).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Hastaları: Çalışmamız Ekim 2003-Mayıs 2004 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Değişik nedenlerle koroner anjiyografi planlanan olgulara çalışmanın detayları anlatılmış ve çalışmaya yalnızca sözlü onay veren hastalar dahil edilmiştir. Çalışma 92'si erkek (% 63.0) ve 54'ü kadın (% 37.0), toplam 146 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 26 ile 80 arasında değişmekte olup; olguların ortalama yaşı 52.74 ± 8.93 'tür. Olguların %54'ü stabil angina pectoris, %46'sı akut koroner sendrom tanılarına sahipti. Koroner anjiyografi sonrası olguların tedavileri düzenlendikten sonra tümüne 1 ayı geçmeyecek şekilde transtorasik ekokardiyografi randevusu verildi. Taburcu edilme öncesi 12 saatlik açlık biyokimyası alındı. Koroner anjiyografi ve ekokardiyografi sonuçları ayrı ayrı ve tamamen birbirinden habersiz bağımsız olarak en az iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. Anlaşmazlık durumunda üçüncü kardiyolog görüşü alındı ve sonuçlar üç kardiyoloğun konsensusuna göre kaydedildi.

Çalışma dışı tutma kriterleri: Kronik böbrek hastalığı, malignite, sistemik enfeksiyon, romatizmal kapak hastalığı, aort stenozu (2.5 m/sn üzeri olanlar), sol ventrikül disfonksiyonu, hipertrofik kardiyomyopati ve hemodiyaliz hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Koroner Anjiyografi: Olgularda femoral arter eksternal iliak arterin aşağıya doğru devamı olarak inguinal ligamentin 2-3 cm aşağısında palpe edildi. Üç parmakla bastırılarak, ligamentin üstünden ve altından femoral arterin gidiş pozisyonu saptandı.

Arterin tam üzerindeki deri lidokain ile infiltre edildikten sonra bir bistüri ile 2 cm kesildi. İnsizyon bölgesi, arterin gidiş yönünde orta parmak ile işaret parmağı arasına alındı. Diğer elle ponksiyon iğnesi 30-45 derece eğimle arter içine sokuldu. Damar lümeni içine yerleştirilen iğnenin içinden amaca uygun kılavuz tel geçirildi.

Kılıf (sheath) sistemi tel üzerinden geçirildi. Sonra tel çıkarıldı. Kanül heparinli sıvı ile temizlendi.

Sol judkins kateteri kılavuz telle birlikte kılıfın içinden sokuldu. Kılavuz tel floroskopi kontrolü altında aortaya ilerletildi. Kılavuz tel aort kapağına ulaştığında bu pozisyonda sabitleştirildi. Kateterin ucu çıkan aortun içinde, aort kapağının yaklaşık 10 cm üstünde yer alacak duruma getirildi. Kılavuz tel çıkarıldı.

Sol ön oblik pozisyonda kateter yavaşça itilerek sol koroner arter ağzına girildi. 2-3 saniyede 6-8 ml opak madde injeksiyonu yapıldı. İnjesiyonlar tekrarlanarak çeşitli pozisyonlarda sineanjiyografiler derin nefes alma sırasında yapıldı ve bitiminde hasta öksürtüldü.

Sol ön oblik pozisyonda sağ koroner arter ağzı hastaya göre aortun sağ yanında ve biraz arkaya doğru yer aldığı için sağ koroner artere girmek için kateter çıkan aortada yavaş yavaş saat kolu yönünde döndürüldü. Kateterin dönüşü 60 dereceyi bulunca uç sağ sinüs valsava içine düşürülerek biraz daha döndürülüp hafif iterek sağ koroner arter içine girildi ve aynı şekilde sineanjiyografiler alındı. Daha sonra pigtail kateter ile sol ventrikülografi yapıldı.

Gensini skorlaması: Koroner arter hastalığının şiddetinin belirlenmesinde kullanılan Gensini skorlama sisteminde koroner arter darlık skoru, ekzantrik veya konsantrik darlığın yüzdesi ve darlığın bulunduğu anatomik damar segmentine verilmiş olan nümerik değerlerin birbiriyle çarpımı sonucunda hesaplanır. Koroner arterlerdeki darlıklar %25, %50, %75, %90, %99 darlık ve %100 tıkanıklık şeklinde sınıflandırılmıştır. %25'e kadar olan darlıklar için 1 puan, %26-50 arasındaki darlıklar için 2 puan, %51-75 arasındaki darlıklar için 4 puan, %76-90 arasındaki darlıklar için 8 puan, %91-99 arasındaki darlıklar için 16 puan ve %100 tıkanıklık için 32 puan verilmesi şeklinde planlanan skorlamanın ikinci kısmında, darlığın bulunduğu koroner arter segmentine göre; sol ana koroner arter x5, sol anterior desendan arter proksimali x2.5, sol anterior desendan arter mid bölgesi x1.5, sol anterior desendan arter distal bölümü ve yan dalları x1, sirkumfleks arter proksimal ve mid bölgesi x1, sirkumfleks arter distal bölgesi ve yan dalları x0.5, sağ koroner arterin bütün bölümleri x 1 olarak kabul edilerek yukarıda verilen darlık skorlarıyla, darlığın bulunduğu segmentin çarpım gücü ve bunların sonucunun toplanması (multidamar hastalarında) Gensini skorunu vermektedir. Daha aydınlatıcı olması

için örnek vermek gerekirse; sol anterior desendan arterin proksimalindeki %95 darlığın Gensini skoru $8 \times 2.5 = 20$ olmaktadır. Olgularımızın koroner skorlaması bu şekilde hesaplandı (102).

Risk Faktörlerinin Belirlenmesi: Bütün olgular koroner anjiyografi öncesi muayene edilerek yaş, cins, ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü, diyabet, hipertansiyon, lipid profili, sigara kullanımı, beden kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresine ait bilgiler kaydedildi.

Olgularda koroner arter hastalığı için risk faktörleri varlığı aşağıdaki gibi belirlendi.

Yaş; erkekte 45 yaş ve üstünde olma, kadında 55 yaş veya üstünde olma veya bu yaşın altında olsa dahi menapoz gelişmiş olması.

Beden kitle indeksi; vücut ağırlığı metre cinsinden ölçülmüş vücut uzunluğunun karesine bölünerek saptandı. Ağırlık taşınabilen baskül ile düz bir tabanda sıfır çizgisine ayarlandıktan sonra, katılımcıların hafif giysili ve çıplak ayaklı olmalarına dikkat edilerek ölçüldü. Boy uzunluğu ise şeritmetre ile katılımcıların ayakları çıplak ve birleşik iken; başın arkası, sırt, kalça ve ayak topuklarının düz bir duvara hazır ol konumunda olmaları sağlanarak başın üzerinden tabana kadar olan uzunluk ölçüldü.

Bel çevresi; ayakta duruyorken son kaburga ile crista iliaca arasında orta hatta ölçüldü.

Kalça çevresi; her iki trochanter major femoris hizasından ölçüldü.

Ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü; birinci derecede aile bireylerinde erkekte 55 yaşından, kadında 65 yaşından veya menapozdan önce ani ölüm veya belgelenmiş koroner arter hastalığı olmasına göre değerlendirildi.

Diyabet varlığı; başka bir hekim tarafından diyabet tanısı konmuş ve tedavi alıyor olması veya açlık kan şekerinin 125 mg/dl'nin üzerinde olması şeklinde kabul edildi.

Kan basıncı değerleri Erka marka civalı sfigmomanometre kullanılarak sağ koldan, ön kol çukuru sağ kalp hizasında olacak şekilde ve oturur pozisyonda 2 kez ölçüldü. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçülmesi işlemi 5 dakika dinlenmeden sonra ve iki ölçüm arasında en az 2 dakika olacak şekilde gerçekleştirildi ve iki ölçüm ortalaması alındı. Sistolik kan basıncının 140 mmHg

veya üzerinde olması ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olması ve/veya antihipertansif ilaç kullanma öyküsü bulunması hipertansiyon tanısı koydurdu.

Hiperlipidemi; serum LDL kolesterol değerinin 130 mg/dl veya üzerinde olması kriteri arandı. Düşük HDL kolesterol; NCEP'nin son önerilerine göre (103) HDL kolesterol düzeyinin 40 mg/dl'nin altında olması düşük HDL kolesterol olarak kabul edildi. Lipid profili için kan örneği akşam yemeğinden itibaren bir gecelik (10-12 saat) açlık sonrası sabah alındı.

Sigara kullanımı; hastanın sigara içiyor olması veya 2 yıl öncesine kadar ve en az 10 yıl süreyle sigara içicisi olması şeklinde belirlendi.

Biyokimya: Hastaların venöz kanları herhangi bir materyal içermeyen düz biyokimya tüplerine alındıktan sonra yarım saat bekletilmiş ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serumlardan; üre, lipid profili ölçümleri, Roche Hitachi Modular DP Systems (Mannheim, Germany) otoanalizörlerinde yapılmıştır. Antikoagülan olarak EDTA içeren tüplere alınan kanlardan ise Coulter GenS cihazında hastaların tam kan sayımı yapılmıştır. Tam kan sayımı parametrelerinden olan hematokrit değerleri çalışmaya dahil edilmiştir.

Ekokardiyografi: Tüm hastalara hastaların risk faktörlerinden ve koroner anjiyografilerinden habersiz, deneyimli iki kardiyolog tarafından Acuson 128 XP/10C USA cihazıyla transtorasik ekokardiyografi yapıldı.

Ekokardiyografik olarak aort kapak sklerozu derecelendirilmesi: Parasternal ve kısa aks görüntülerden aort yaprakçıklarından birinde diğer yaprakçıklara kıyasla ekojenite artıklılığı ve kalınlaşma varsa hafif derecede aort kapak sklerozu, en az iki yaprakçıkta ekojenite artıklılığı ve kalınlaşma varsa orta derecede aort kapak sklerozu, üç yaprakçığın tümünde ekojenite artıklılığı ve kalınlaşma izlendiyse ileri derecede aort kapak sklerozu olarak kabul edildi. Kapakçığa ait velosite 2.5 m/sn üzerindeyse veya sol ventrikül disfonksiyonu varsa vaka değerlendirime alınmadı.

Ekokardiyografik olarak mitral annüler kalsifikasyon derecelendirilmesi: Parasternal uzun aks, kısa aks ve apikal 4-boşluk pencerelerinden mitral annüler kalsifikasyon, atriyoventriküler oluk ile mitral posterior yaprak bileşkesindeki ölçülebilir yoğun ekojenite olarak değerlendirildi. Ölçüm olarak 0.5 cm'den küçük

ekojenite artkınılığı hafif mitral annüer kalsifikasyon, 0.5 cm ve üzerindeki ekojenite artkınılığı ileri mitral annüer kalsifikasyon olarak kabul edildi.

Ekokardiyografik olarak aort kökü kalsifikasyonunun derecelendirilmesi: Parasternal ve kısa aks pencerelerinden elde edilen görüntülerde aort kökünde fokal, yoğun ekojenite artkınılığı ve kalınlaşma olarak değerdendirildi. 0.5 cm altında aort kökü kalsifikasyonu hafif, 0.5 cm ve üzeri lokal, yoğun ekojenite artkınılığı ve kalınlaşma ileri aort kökü kalsifikasyonu olarak kabul edildi.

Aort kapak sklerozu, mitral annüer kalsifikasyon ve aort kökü kalsifikasyonu olmayanlar kendi grupları içinde kontrol grubu olarak değerdendirildi. Örneğin aort kapak sklerozu için, aort kapak sklerozu saptanmayanlar kontrol grubu olarak değerdendirildi.

İstatistiksel İncelemeler: Çalışmada elde edilen bulgular değerdendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerdendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi, Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Cut off noktası saptamada ise tanı tarama testleri (spesifisite, sensitivite vb) kullanıldı. Parametrelerin toplu halde anlamlılığının incelenmesinde lojistik regresyon kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerdendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 92'si erkek (% 63.0) ve 54'ü kadın (% 37.0), toplam 146 olgu dahil edildi. Olguların yaşları 26 ile 80 arasında değişmekte olup; olguların ortalama yaşı 52.74 ± 8.93 'tür. Değerlendirmeler AVS (Aort kapak sklerozu), MAK(Mitral annüler kalsifikasyon) ve AOKK (Aort kökü kalsifikasyonu) yönünden ayrı ayrı yapılmıştır. Bulgular ve tartışma 3 patoloji için ayrı ayrı olarak verilecektir.

4.1. AVS İLE İLGİLİ BULGULAR

Tablo 1'de AVS ile ilgili demografik bilgiler verilmiştir.

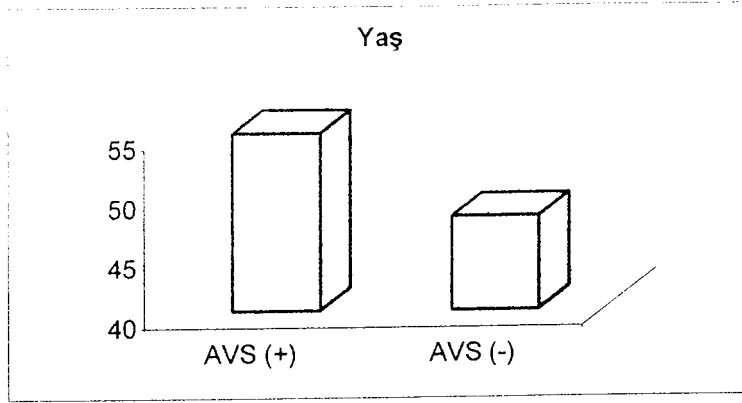
Tablo 1. AVS'ye göre demografik özellikler

Demografik özellikler		AVS				p
		Var (n=101)		Yok (n=45)		
		Ortalama	Standart değişim	Ortalama	Standart değişim	
Yaş		54,91	8,34	47,87	8,36	0,001**
Boy		165,07	7,73	162,71	8,66	0,103
Kilo		73,69	11,19	73,59	9,71	0,957
Bel		96,97	9,79	97,31	9,78	0,846
Bel/Kalça		0,95	0,06	1,15	1,47	0,386
BMI		27,18	3,90	27,94	4,01	0,279
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	71	70,3	21	46,7	0,006**
	Kadın	30	29,7	24	53,3	
Menopoz	Var	27	26,7	20	44,4	0,034*
	Yok	74	73,3	25	55,6	
Hipertansiyon	Var	43	42,6	14	31,1	0,190
	Yok	58	57,4	31	68,9	
Diyabet	Var	13	12,9	2	4,4	0,121
	Yok	88	87,1	43	95,6	
Sigara	Var	33	32,7	14	31,1	0,852
	Yok	68	67,3	31	68,9	
Aile öyküsü	Var	16	15,8	5	11,1	0,452
	Yok	85	84,2	40	88,9	

* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

AVS'si olan olguların yaş ortalamaları, AVS'si olmayan olguların yaş ortalamalarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$) (Şekil 1).



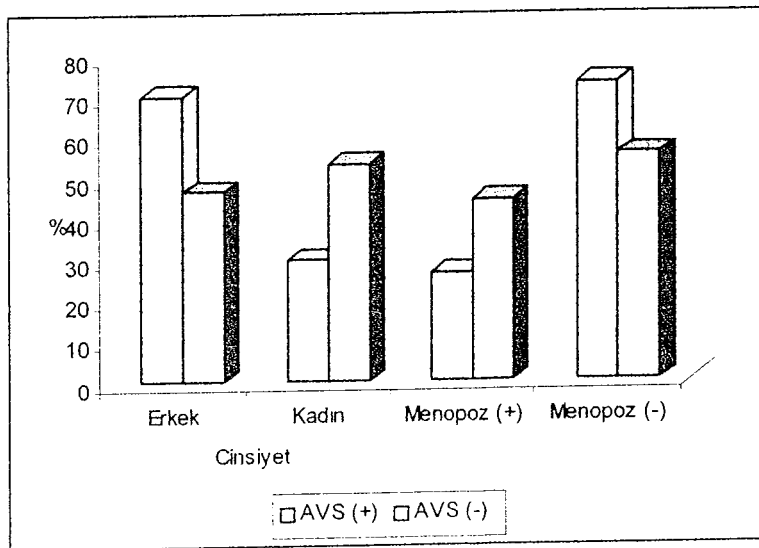
Şekil 1: AVS durumunun yaş ortalamalarına göre değerlendirmesi (y eksenini hastanın yaşını, x eksenini AVS varlığını göstermektedir)

AVS'ye göre olguların boy, kilo, bel, bel/kalça ve BMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

AVS olan olgularda; erkek olguların oranı kadın olguların oranından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

AVS olan olgularda; menopoz olan olguların oranı menopoz olmayan olguların oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$)

(Şekil 2).



Şekil2:Cinsiyet ve menopoz durumunun AVS dağılımı

AVS ile hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı ve aile öyküsü varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$)

AVS'ye göre kan parametrelerin karşılaştırması Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. AVS'ye göre kan değerleri karşılaştırması

Kan değerleri	AVS				p
	Var (n=101)		Yok (n=45)		
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Kolesterol	193,09	39,18	190,82	43,87	0,756
Trigliserit	242,79	128,63	185,96	93,39	0,003**
HDL	40,37	7,87	40,67	7,52	0,829
LDL	106,45	34,69	114,60	33,81	0,188
WBC	7485,64	1818,9	8035,56	2173,72	0,115
Üre	35,71	11,31	31,11	9,79	0,019*
Hematokrit	40,94	3,81	40,82	3,89	0,864

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

AVS'ye göre olguların kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

AVS'si olan olguların trigliserit değerleri, AVS'si olmayan olguların trigliserit değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

AVS'ye göre olguların HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

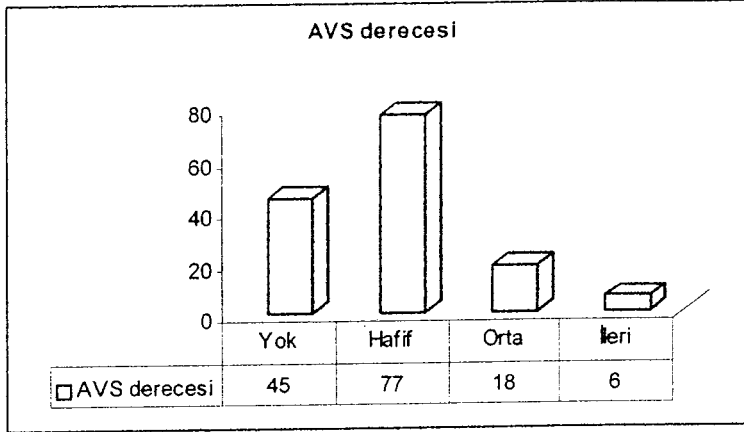
AVS'ye göre olguların LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

AVS'ye göre olguların WBC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

AVS'si olan olguların üre değerleri, AVS'si olmayan olguların üre değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

AVS'ye göre olguların hematokrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

AVS'si olan olguların % 76.2'sinde hafif, % 17.8'inde orta ve % 5.9'unda ileri düzeyde AVS bulunmaktadır. Oranlar arasındaki bu farklılık ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0,01$) (Şekil 3).



Şekil 3. AVS derecesine göre olguların dağılımı (y eksenini olgu sayısını, x eksenini AVS derecesini göstermektedir)

AVS'nin MAK ve AOKK ile karşılaştırılması Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. AVS ile AVS derecesi, MAK, MAK derecesi ve AOKK ilişkisi

		AVS				p
		Var (n=101)		Yok (n=45)		
		n	%	n	%	
AVS derecesi	Yok	-	-	45	100,0	0,001**
	Hafif	77	76,2	-	-	
	Orta	18	17,8	-	-	
	İleri	6	5,9	-	-	
MAK	Var	45	44,6	11	24,4	0,021*
	Yok	56	55,4	34	75,6	
MAK derecesi	Yok	56	55,4	34	75,6	0,031*
	Hafif	31	30,7	10	22,2	
	İleri	14	13,9	1	2,2	
AOKK	Yok	1	1,0	1	2,2	0,001**
	Hafif	84	83,2	8	17,8	
	İleri	16	15,8	36	80,0	

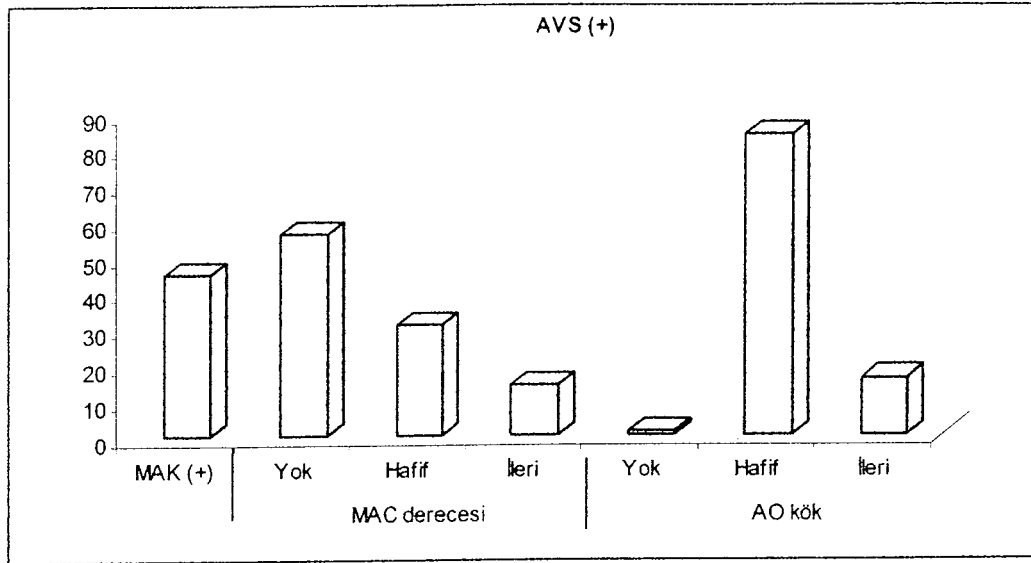
* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

AVS ile MAK arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). AVS'si olan olguların % 44.6'sında MAK bulunurken, % 55.4'ünde MAK olmadığı görülmektedir. AVS'si olmayan olguların % 75.6'sında MAK görülmemektedir.

AVS ile MAK derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). AVS'si olan olguların; % 30.7'sinin MAK düzeyi hafif iken, % 13.9'unun MAK düzeyinin ileri olduğu görülmektedir. AVS'si olmayan olgularda; hafif MAK düzeyine sahip olguların oranı % 22.2 iken, olguların % 2.2'sinde ileri düzeyde MAK görülmektedir.

AVS ile AOKK arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$). AVS'si olan olguların % 83.2'sinde hafif derecede AOKK bulunurken, % 15.8'inde ileri derecede AOKK bulunmaktadır. AVS'si olmayan olgularda ise, % 17.8'inde hafif derecede AOKK bulunurken, % 80'ininde ileri düzeyde AOKK olduğu görülmektedir (Şekil 4).



Şekil 4. MAK varlığı, MAK derecesi ve AOKK dağılımları (y eksenini olgu sayısını, x eksenini MAK ve AOKK derecelerini göstermektedir)

AVS'nin Gensini skoru, koroner arter hastalığı varlığı ve koroner damar tutulumu yönünden değerlendirilmesi Tablo 4'de verildi.

AVS'si olan olguların Gensini skorları, AVS'si olmayan olguların Gensini skorlarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

AVS ile KAH arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$). AVS'si olan olguların anlamlı düzeyde yüksek oranında KAH olduğu görülmektedir.

AVS ile KAH sayısı arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$). AVS'si olan olguların % 30.7'sinde 1 damar, % 17.8'inde 2 damar, % 24.8'inde 3 damar tutulurken; AVS'si olmayan olguların % 17.8'inde 1 damar, % 4.4'ünde 2 damar tutulmuştur.

Tablo 4. AVS'nin koroner arter hastalığı varlığı, damar tutulumu ve Gensini skoru yönünden değerlendirilmesi

		AVS				p
		Var (n=101)		Yok (n=45)		
		Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Gensini		42,49	42,20	8,21	17,19	0,001**
KAH (n,%)	Var	89	88,1	21	46,7	0,001**
	Yok	12	11,9	24	53,3	
KAH sayı (n,%)	0	27	26,7	35	77,8	0,001**
	1	31	30,7	8	17,8	
	2	18	17,8	2	4,4	
	3	25	24,8	-	-	

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Gensini skoruna göre AVS için cut-off değerleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5 : Gensini skoruna göre AVS için cut off tablosu

Değer	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif cut off değeri	Negatif cut off değeri	Doğruluk	Göreceli risk
8,00	75,25	80,00	89,41	59,02	76,71	2,18
12,00	68,32	80,00	88,46	52,94	71,92	1,88
15,00	63,37	84,44	90,14	50,67	69,86	1,83
20,00	59,41	86,67	90,91	48,75	67,81	1,77
29,00	56,44	86,67	90,48	46,99	65,75	1,71
33,00	53,47	91,11	93,10	46,59	65,07	1,74
36,00	48,51	91,11	92,45	44,09	61,64	1,65
40,00	46,53	91,11	92,16	43,16	60,27	1,62
42,00	43,56	93,33	93,62	42,42	58,90	1,63
46,00	36,63	95,56	94,87	40,19	54,79	1,59

4.2. MAK İLE İLGİLİ BULGULAR

MAK yönünden olguların demografik özellikleri Tablo 6'de verilmiştir.

Tablo 6: MAK'a göre demografik özellikler

Demografik özellikler		MAK				p
		Var (n=56)		Yok (n=90)		
		Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Yaş		54,91	8,49	51,39	8,98	0,020*
Boy		162,91	8,68	165,23	7,59	0,091
Kilo		73,39	9,86	73,83	11,29	0,813
Bel		98,87	9,48	95,56	9,81	0,079
Bel/Kalça		0,95	0,05	1,06	1,04	0,445
BKİ		27,81	4,34	27,17	3,66	0,337
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	33	59,8	59	65,6	0,420
	Kadın	23	41,1	31	34,4	
Menopoz	Var	22	39,3	25	27,8	0,148
	Yok	34	60,7	65	72,2	
Hipertansiyon	Var	22	39,3	35	38,9	0,962
	Yok	34	60,7	55	61,1	
Diyabet	Var	10	17,9	5	5,6	0,017*
	Yok	46	82,1	85	94,4	
Sigara	Var	19	33,9	28	31,1	0,723
	Yok	37	66,1	62	68,9	
Aile öyküsü	Var	7	12,5	14	15,6	0,609
	Yok	49	87,5	76	84,4	

* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

MAK'ı olan olguların yaş ortalamaları, MAK'ı olmayan olguların yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$).

MAK'a göre olguların boy, kilo, bel, bel/kalça ve BMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MAK ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MAK ile menopoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MAK ile hipertansiyon, sigara kullanımı ve aile öyküsü varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken ($p>0,05$); MAK ile diyabet arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). MAK'ı olan olgularda diyabet oranı, MAK'ı olmayan olgulardaki diyabet oranından anlamlı düzeyde yüksektir.

MAK ile kan parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. MAK'a göre kan değerleri karşılaştırması

<i>Kan değerleri</i>	MAK				<i>p</i>
	Var		Yok		
	(n=56)	(n=90)	(n=56)	(n=90)	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Kolesterol	194,36	43,73	191,17	38,63	0,645
Trigliserit	213,52	137,49	232,59	110,50	0,358
HDL	41,23	8,65	39,98	7,12	0,343
LDL	113,30	34,77	106,26	34,26	0,232
WBC	7955,53	1945,34	7468,22	1930,99	0,141
Üre	35,32	10,56	33,66	11,34	0,377
Hematokrit	40,32	3,85	41,27	3,78	0,147

MAK'a göre olguların kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MAK'a göre olguların trigliserit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MAK'a göre olguların HDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MAK'a göre olguların LDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MAK'a göre olguların WBC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MAK'a göre olguların üre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MAK'a göre olguların hematokrit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MAK ile AVS, AVS derecesi, MAK derecesi ve AOKK ilişkisi Tablo 8'da verilmiştir.

Tablo 8. MAK ile AVS, AVS derecesi, MAK derecesi ve AOKK ilişkisi

		MAK				p
		Var (n=56)		Yok (n=90)		
		n	%	n	%	
AVS derecesi	Yok	11	19,6	34	37,8	0,011*
	Hafif	30	53,6	47	52,2	
	Orta	10	17,9	8	8,9	
	İleri	5	8,9	1	1,1	
MAK derecesi	Yok	-	-	90	100,0	0,001**
	Hafif	41	73,2	-	-	
	İleri	15	26,8	-	-	
AOKK	Yok	-	-	2	2,2	0,001**
	Hafif	47	83,9	45	50,0	
	İleri	9	16,1	43	47,8	

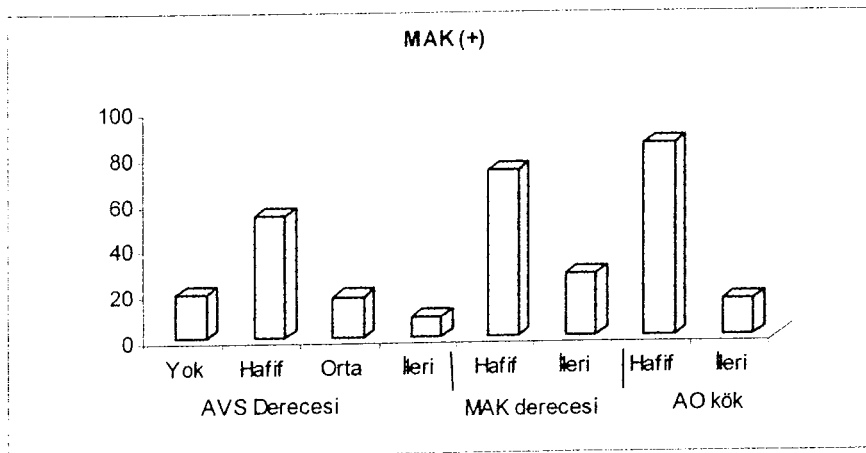
* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

MAK ile AVS derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). MAK'ı olan olguların % 53.6'sında hafif, % 17.9'unda orta ve % 8.9'unda ileri derecede AVS görülürken; MAK'ı olmayan olguların % 52.2'sinde hafif, % 8.9'unda orta ve % 1.1'inde ileri derecede AVS görülmektedir (Şekil 5).

MAK'ı olan olguların % 73.2'sinde hafif şiddette MAK görülürken; % 26.8'inde ileri derecede MAK görülmektedir. Hafif şiddette MAK görülme oranı, ileri şiddette MAK görülme oranından ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,01$) (Şekil 5).

AOKK ile MAK arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$). MAK'ı olan olguların % 83.9'unda hafif AOKK görülürken bu oran MAK'ı olmayan olgularda % 50 olarak görülmektedir. MAK'ı olan olguların % 16.1'inde ileri derecede AOKK görülürken, MAK'ı olmayan olgularda ileri derecede AOKK görülme oranı % 47.8'dir (Şekil 5).



Şekil 5: AVS derecesi, MAK derecesi ve AOKK durumunun MAK varlığına göre dağılımı (y eksenini olgu sayısını göstermektedir)

MAK'ın Gensini skoru, koroner arter hastalığı varlığı ve koroner damar tutulumu yönünden değerlendirimi Tablo 9'da verildi. MAK'ı olan olguların Gensini skorları, MAK'ı olmayan olguların Gensini skorlarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

MAK ile KAH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MAK ile koroner damar sayısı arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$). MAK olan olguların % 23.2'sinde 1 damar, % 17.9'unda 2 damar, % 30.4'ünde 3 damar tutulurken; MAK'ı olmayan olguların % 28.9'unda 1 damar, % 11.1'inde 2 damar, % 8.9'unda 3 damar tutulmuştur.

Tablo 9. MAK ile Gensini skoru, koroner arter hastalığı varlığı ve damar sayısı yönünden ilişkisi.

		MAK				p
		Var (n=56)		Yok (n=90)		
		Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Gensini		46,22	49,01	23,03	29,41	0,002**
		n	%	n	%	
KAH	Var	46	82,1	64	71,1	0,133
	Yok	10	17,9	26	28,9	
Koroner damar sayı	0	16	28,6	46	51,1	0,002**
	1	13	23,2	26	28,9	
	2	10	17,9	10	11,1	
	3	17	30,4	8	8,9	

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı ** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

4.3. AOKK İLE İLGİLİ BULGULAR

AOKK yönünden olguların demografik özellikleri Tablo 10'da izlenmektedir. Hafif AOKK olan olguların yaş ortalaması, ileri AOKK olan olguların yaş ortalamasından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

AOKK'e göre olguların boy, kilo, bel, bel/kalça ve BMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hafif AOKK olan olgularda; erkek olguların oranı kadın olguların oranından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

Menopoz olan olgularda ileri AOKK oranı, hafif AOKK olan olguların oranından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

AOKK ile hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı ve aile öyküsü varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$)

Tablo 10. AOKK için demografik özellikler

		AOKK				P
		Hafif (n=92)		İleri (n=52)		
		Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Yaş		54,67	8,98	49,69	7,83	0,001**
Boy		165,10	7,77	162,98	8,65	0,134
Kilo		73,49	9,77	74,14	12,45	0,727
Bel		96,98	10,01	97,44	9,47	0,786
Bel/Kalça		0,96	0,06	1,11	1,37	0,283
BMI		27,09	3,70	28,07	4,32	0,155
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	68	73,9	22	42,3	0,001**
	Kadın	24	26,1	30	57,7	
Menopoz	Var	22	23,9	25	48,1	0,003**
	Yok	70	76,1	27	51,9	
Hipertansiyon	Var	40	43,5	17	32,7	0,204
	Yok	52	56,5	35	67,3	
Diyabet	Var	12	13,0	3	5,8	0,170
	Yok	80	87,0	49	94,2	
Sigara	Var	34	37,0	12	23,1	0,086
	Yok	58	63,0	40	76,9	
Aile öyküsü	Var	12	14,1	8	15,4	0,838
	Yok	79	85,9	44	84,6	

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı AOKK değeri olmayan 2 olgu karşılaştırma dışı bırakılmıştır.

AOKK ile kan parametreleri arasındaki ilişki Tablo 11’de izlenmektedir. AOKK’ün hafif veya ileri olmasına göre olguların kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, WBC ve hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0,05$); hafif AOKK olan olguların üre değerleri, ileri AOKK olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 11. AOKK’e göre kan değerleri karşılaştırması

<i>Kan değerleri</i>	AOKK				<i>p</i>
	Hafif (n=92)		İleri (n=52)		
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Kolesterol	193,89	37,93	191,33	44,78	0,716
Trigliserit	228,46	125,78	219,90	113,32	0,685
HDL	40,62	7,50	40,00	8,20	0,646
LDL	109,32	32,76	109,81	37,43	0,936
WBC	7508,26	1881,30	7978,46	2044,74	0,165
Üre	36,14	10,80	31,60	10,76	0,016*
Hematokrit	41,04	3,93	40,67	3,71	0,581

p<0,05 düzeyinde anlamlı

AOKK ile AVS derecesi ve MAK derecesi arasındaki ilişki Tablo 12’te verilmiştir. AOKK ile AVS derecesi arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$). Hafif AOKK olan olgularda, hafif AVS görülme oranı anlamlı düzeyde yüksekken, ileri AOKK olan olgularda AVS görülememe oranının yüksekliği dikkat çekicidir.

AOKK ile MAK derecesi arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$). AOKK derecesi hafif olup MAK derecesi hafif ve ileri olan olguların oranı, AOKK derecesi ileri olup MAK derecesi hafif ve ileri olan olguların oranından anlamlı düzeyde yüksektir.

Tablo 12. AOKK ile AVS derecesi ve MAK derecesi ilişkisi

		AOKK				p
		Hafif (n=92)		İleri (n=52)		
		n	%	n	%	
AVS derecesi	Yok	8	8,7	36	69,2	0,001**
	Hafif	60	65,2	16	30,8	
	Orta	18	19,6	-	-	
	İleri	6	6,5	-	-	
MAK derecesi	Yok	45	48,9	43	82,7	0,001**
	Hafif	33	35,9	8	15,4	
	İleri	14	15,2	1	1,9	

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

AOKK hafif olan olguların gensini skorları, AOKK ileri olan olguların gensini skorlarına göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0,01$).

AOKK kökü hafif olgularda KAH varlığı oranı, AOKK ileri olan olgularda KAH oranından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0,01$).

AOKK hafif olan olgularda 3 damar tutulumu oranı, AOKK ileri olan olgulardaki 3 damar tutulumu oranından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0,01$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza göre aort kapak sklerozu ile koroner plak yükünü anjiyografik olarak gösteren Gensini skoru, koroner arter ateroskleroz ve çoklu koroner damar tutulumu arasında ileri düzeyde istatistiksel anlamlılık vardır. Bu da göstermektedir ki noninvazif bir yöntem olan ekokardiyografi ile aort kapak sklerozu saptanması kişi de koroner öyküsü olsun ya da olmasın aşağıdakilerle çok kuvvetli bir korelasyon göstermektedir:

1- Koroner damarlarda aterosklerozun varlığı

2- Koroner damarlarda birden fazla aterosklerotik tutulum (çoklu koroner damar hastalığı).

3- Koroner aterosklerotik plak yükünde anlamlı artış.

Altmışbeş yaş üzerindeki kişilerin %21-26'sında aort kapağında obstruksiyona yol açmayan sklerotik kalınlaşma veya kalsifikasyonlar bildirilmiştir (104). Aort kapak sklerozu zamanla aort stenozuna yol açabilmektedir (105-108). Aort kapak sklerozunun klinik önemi sadece ciddi aort darlığına ilerleyebilmesi değildir. Çok daha önemli olarak ekokardiyografik olarak tespit edilen aort kapak sklerozunun kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler kökenli ölüm riskinde artışla çok anlamlı korelasyon göstermiş olduğudur. Sadece obstruksiyon oluşturmaksızın aort kapak sklerozu, kardiyovasküler ölüm riskinde ve yeni AMI riskinde yaklaşık %50'lik artış ile birliktelik göstermektedir (109). Bu tehlikeli beraberlik aort kapak sklerozunun zamanla aort stenozuna dönüşümüyle açıklanamaz, çünkü aort kapağına ait 3m/sn altındaki velositenin yıllık olarak aort stenozuna dönüşme oranı sadece %8'dir (106-108). Bu nedenle aort kapak sklerozu benign bir dejenerasyon kabul edilmemelidir. Aort kapak sklerozu gerçekte artmış kardiyovasküler olaylar için çok önemli bir marker olarak değerlendirilmelidir. Çalışmamızda ilk olarak aort kapak sklerozu ile koroner plak yükü (Gensini skoru) (102) ve damar tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunduğunu göstermiş olmaktayız.

Çalışmamıza göre aort kapak sklerozu ayrıca ateroskleroz yaygınlığını da gösteren bir markerdir. Noninvazif olan ekokardiyografik yöntemle aort kapak sklerozunun incelenmesi, koroner arter hastalığı varlığı ve yaygınlığının bir ön belirleyicisi olarak hem koroner olay öyküsü olanlarda hem de koroner olay öyküsü olmayan kişilerde (subklinik ateroskleroz) güvenle kullanılabileceğini bu çalışmayla göstermiş bulunmaktayız.

Aort kapak sklerozu ile koroner arter hastalığı arasında kompleks bir ilişki vardır. Aort kapak sklerozu ile koroner risk faktörleri arasında yakın ilişki bazı çalışmalarda gösterilmiştir (110-114). Bizim çalışmamızda aort kapak sklerozu ile klasik koroner risk faktörleriyle anlamlı ilişki saptayamadık. Bizim saptadığımız sonuçlar kısmen Framingham çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. Framingham çalışmasında aort kapak kalsifikasyonu sadece hipertansiyon anlamlı ilişki göstermiş olup diğer risk faktörleriyle aort kapak sklerozu arasında ilişki görülmemiştir. Bu da risk faktörlerinden bağımsız kompleks bir ilişkinin mevcudiyetini telkin etmektedir. Çalışmamızda aort kapak sklerozu ile yalnızca trigliserit arasında anlamlı ilişki bulduk. Bizce bunun nedeni hastalarımızın %50 sinden fazlasının statin tedavisi altında olmasıdır. Etik olmayacağı için hastalarımıza statin tedavisini kesmedik. Bilindiği gibi statinler anlamlı olarak LDL-kolesterol ve total kolesterolü düşürmektedir. Çok daha az oranda trigliseritler üzerinde etkisi vardır. Hastalarımızın çoğunda koroner arter hastalığı varlığına rağmen total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi normal olması muhtemelen statin etkisinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamız yorumlanırken statin etkisi gözardı edilmemelidir.

Aort kapak sklerozu ile ateroskleroz arasında histopatolojik benzerlikler ileri sürülmüştür. Aort kapak sklerozunda oksidize LDL, inflamasyon, mikroskopik kalsifikasyon, makrofajların aktive ettiği proteinlerin varlığı ateroskleroz ile çok benzerlik göstermektedir. Ancak aterosklerozdan farklı yönler de mevcuttur. Örneğin aort kapak sklerozunda ateroskleroza kıyasla düz kas hücreleri çok az miktarda olup, artmış miktarda kalsiyum ve protein birikintileri vardır (115-118).

Aort kapak sklerozu yalnızca yaşlı hastalarda subklinik aterosklerozun bir markeri olmayıp 65 yaş altında olan hastalarda da koroner arter hastalığı varlığı ile ilişkisi gösterilmiştir (119). Çalışmamız da bunu destekler mahiyettedir.

Çalışmamıza dahil edilen çok geniş yaş dağılımında da benzer sonucu elde ettik. Tüm bunlar aort kapak sklerozunun basit bir dejeneratif proses olmadığını desteklemektedir (111,112).

Çalışmamızda ilginç olarak kan parametrelerinden üre düzeyi ile aort kapak sklerozu arasında ilişki gözlenmiştir. Bunun nedeni yaşlılarda rölatif olarak artan üre düzeyi ve aort kapak dokusuna olan toksik etki olabilir. Yaşlılarda aort kapak sklerozu sıklığının artmasındaki faktörlerden biri göreceli olarak artmış üre düzeyi olabilir. Çalışmamız bu anlamda da önemli bir patofizyolojik bağlantıyı ortaya koymaktadır. Bu ilişkinin daha ileri çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

Çalışmamızda ayrıca mitral annüler kalsifikasyon ve aort kökü kalsifikasyonu ile koroner arter hastalığı arasında tutulum ciddiyetinden bağımsız olarak yakın bir ilişki izledik. Bu da sistemik bir etkinin varlığını ve tümünün aterosklerozun belirteçleri olarak değerlendirime alınmaları gerektiğini göstermektedir.

Aort kapak sklerozunun endotel disfonksiyonuyla olan beraberliği öne sürülmüştür (120). Aort kapak sklerozunun yalnızca koroner arter hastalığı önbelirteci olmayıp koroner arter hastalığı öncesi oluşmuş olan endotel disfonksiyonunuda noninvazif olarak göstermesi primer önleme anlamında da çok önemli bir rolü üstlenmektedir. Çalışmalardan şunu ifade edebiliriz: Koroner arter hastalığı mevcut olan hastalarda ekokardiyografik olarak aort kapak sklerozu tayini aterosklerozun yaygınlığı ve plak yükünü göstermektedir. Asemptomatik hastalarda aort kapak sklerozu varlığı endotel disfonksiyonu ve/veya aterosklerotik plak varlığını göstermektedir.

Aort kapak sklerozu saptanan hastalarda bu nedenle agresif risk faktörü modifikasyonu ve yaşam stili değişiklikleri mutlaka önerilmelidir. Aort kapak sklerozu çalışmamıza göre koroner arter hastalığı ekivalanı olarak kabul edilmelidir. Primer koruma veya sekonder korumada aort kapak sklerozu belirlenmesinin tanısal ve prognostik önemi olduğunu düşünmekteyiz. Bu hastalar nonfarmakolojik olarak agresif tedaviye alınmalı ve asemptomatik hastalarda da farmakolojik olarak en azından aspirin tedavisine alınmalarını bu çalışma ışığında öneriyoruz. ACE inhibitörü ve statin tedavisinin de uygulama endikasyonları içine alınmaları mantıklı gözükse de daha ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

Çalışmamıza göre mitral annüler kalsifikasyon ile ilgili olarak da çarpıcı sonuçlar elde ettik. Çalışmamıza göre mitral annüler kalsifikasyon ile ateroskleroz plak yükü (Gensini skoru) ve tutulan koroner damar sayısı arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlılık saptadık. Bu etki mitral annüler kalsifikasyon derecesinden bağımsız olup mitral annüler kalsifikasyon varlığı ile ilgilidir. Mitral annüler kalsifikasyonun koroner risk faktörlerinden yalnızca diyabet ile ilişkili olduğunu gözlemledik. Lipidler yönünden aort kapak sklerozu ile ilgili olarak söylediğimiz statin faktörünü mitral annüler kalsifikasyon için de gözardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz. Mitral annüler kalsifikasyon prevalansı 7.dekatta %20, 9.dekatta %60'lara çıkmaktadır (101,104,111,121). Artmış yaşla mitral annüler kalsifikasyon ilişkisi çalışmamızda da aşıkardır. Daha önce kliniğimizde yapmış olduğumuz bir çalışmada bayanlarda mitral annüler kalsifikasyon ile osteoporoz arasında ilişki saptanmıştır. Osteoporozun bu etkisi gözardı edilmemelidir. Ancak bununla beraber mitral annüler kalsifikasyonun koroner arter hastalığı ile yakın ilişki göstermesi risk faktörlerinden bağımsız kompleks bir ilişkiyi telkin etmektedir.

Aort kapak sklerozu ve mitral annüler kalsifikasyon ile yalnızca koroner arter hastalığı değil aortadaki aterosklerozla da ilişkisi bir çalışmayla ortaya konmuştur (122). Bu nedenle mitral annüler kalsifikasyon ve aort kapak sklerozu varlığı nonkoroner aterosklerozunda bir markeri olarak değerlendirilebilir.

Aort kökü kalsifikasyonu ile koroner arter hastalığı varlığı ve tutulan damar sayısı arasındaki ileri düzeyde anlamlılık aort kapak sklerozu ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiye benzemektedir. Aort kökü kalsifikasyonu ile aort kapak sklerozu ve mitral annüler kalsifikasyon arasında yakın korelasyon keza mevcuttur. Aort kökü kalsifikasyonu ile risk faktörleri arasında olan ilişki aort kapak sklerozu ile risk faktörleri arasındaki ilişkiye benzerlik göstermektedir.

Aort kapak sklerozu, aort kökü kalsifikasyonu ve mitral annüler kalsifikasyon ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki yakın ilişki varlığına ek olarak (101,110,112,119,121,123), bizim çalışmamız bu dejeneratif patolojilerin aynı zamanda koroner arter hastalığı varlığı ve ciddiyetini göstermesi anlamında önemlidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Aort kapak sklerozu, mitral annüler kalsifikasyon ve aort kökü kalsifikasyonu basit dejeneratif değişiklikler olmayıp, koroner arter hastalığı varlığı, ateroskleroz plak yükü ve damar sayısı ile yakın ilişkilidir. Koroner arter hastalığı yönünden şüpheli olgularda noninvazif yöntem olan ekokardiyografi ile aort kapak sklerozu, mitral annüler kalsifikasyon veya aort kökü kalsifikasyonu saptanması ateroskleroz varlığı ve ciddiyetini göstermesi yönünden tanısal ve prognostik öneme sahiptir. Asemptomatik olgularda aort kapak sklerozu, mitral annüler kalsifikasyon veya aort kökü kalsifikasyonu saptanan olgular koroner arter hastalığı yönünden agresif risk faktörleri modifikasyonuna alınmalıdır. Koroner arter hastalığı öyküsü olan olgular ise artmış plak yükü ve çoklu damar hastalığı yönünden mutlaka yakın takibe alınmalıdır. Aort kapak sklerozu, mitral annüler kalsifikasyon ve aort kökü kalsifikasyonu aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti yönünden önemli önbelirleyicilerdir ve noninvazif yöntem olan ekokardiyografi ile ateroskleroz tarama markeri olarak kullanılabilirler.

7.KAYNAKLAR

- 1.Crawford HM, DiMarco JP. Cardiology. London, Mosby, 2001.
- 2.Cornhill CJ, Herderick EE. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterial disease in young people. Am J Cardiol 1993;4:124-32.
- 3.Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, Fuster V, Glasgow S, Insull W Jr et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis.A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995;92(5):1355-74.
- 4.Tsao PS, Wang B, Buitrago R,Shyy JY, Cooke JP. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. Circulation 1997;96:934-40.
- 5.Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke JP. Fluit flow inhibits endothelial adhesiveness. NO and transcriptional regulation of VCAM-1. Circulation 1996;94:1682-89.
- 6.Cardona-Sanclemente LE, Barn GV. Effect of inhibition of NO synthesis on the uptake of LDL and fibrinogen by arterial walls and other organs of the rat. Br J Pharmacol 1995;114:1490-94.
- 7.Hobbs AJ, Higgs A, Moncada S. Inhibition of NO synthase as a potential therapeutic target. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999;39:191-220.
- 8.Bhagat K, Vallance P. NO 9 years on. JR Soc Med 1996;89:667-73.

9. Ross R, Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
10. Li H, Forstermann U. NO in the pathogenesis of the vascular disease. *J Pathol* 2000;190:244-54.
11. Stroes ES, Koomans HA, de Bruin TW, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid lowering medication. *Lancet* 1995;346:467-71.
12. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(3):567-74.
13. Panza JA, Garcia CE, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon Ro 3rd. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. Evidence that NO abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. *Circulation* 1995;91:1732-38.
14. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996;94:6-9.
15. Poon M, Zhang X, Dunsky KG, Taubman MB, Harpel PC. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1997;96:2514-19.
16. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ, Beisiegel U. Detection and quantification of Lp(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989;9(5):579-92.
17. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lp(a), fibrin binding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990;10:240-45.

18. Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Wade DP, Lawn RM. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by Lp(a). *Science* 1993;260:1655-58.
19. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2 mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394:894-97.
20. Xia P, Vadas MA, Rye KA, Barter PJ, Gamble JR. High density lipoprotein (HDL) interrupt the sphingosine kinase signaling pathway. A possible mechanism for protection against atherosclerosis by HDL. *J Biol Chem* 1999;274(46):33143-47.
21. Calabresi L, Franceschini G, Sirtori CR, De Plama A, Saresella M, Ferrante P et al. Inhibition of VCAM-1 expression in endothelial cells by reconstituted HDL. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;238(1):61-65.
22. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPAR gamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93(2):241-52.
23. Shanohon CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;93:2393-402.
24. Liaw L, Almida M, Hart CE, Schwartz SM, Giachelli CM. Osteopontin promotes vascular cell adhesion and spreading and is chemotactic for smooth muscle cells in vitro. *Circ Res* 1994;74(2):214-24.
25. Zaman AG, Helft G, Warthley SG, Badiman JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;149:251-66.

26. Shanahan CM, Weissberg PL. Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:333-38.
27. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995- *Circulation* 1996;94:2013-20.
28. Warner SJ, Friedman GB, Libby P. Immune interferon inhibits proliferation and induces 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1174-82.
29. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1223-30.
30. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Galis ZS. Cytokines regulate vascular functions related to the stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25(Suppl 2):S9-S12.
31. Geng YJ, Wu Q, Muszynski M, Hansson GK, Libby P. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:19-27.
32. Sukhova GK, Schonbeck U, Rabbin E, Schoen PJ, Poole AR, Billingham RC et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and-3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 1999;99(19):2503-9.
33. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.

34. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
35. Ridker PM. High-sensitivity CRP: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-18.
36. Ridker PM, Hennekens CH, Roithman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351(9096):88-92.
37. de Lemos JA, Hennekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:423-26.
38. Peter K, Weirich U, Nordt TK, Ruef J, Bode C. Soluble cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) as potential marker of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1999;82(Suppl 1):38-43.
39. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular event. *Circulation* 2001;103:491-95.
40. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
41. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-40.
42. Maseri A. Inflammation, atherosclerosis and ischemic events-exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med* 1997;336:1014-16.

43. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AJ et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59(8):750-55.
44. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987;30(3):144-48.
45. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:160-78.
46. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992;340(8815):319-23.
47. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991;325(12) :836-42.
48. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyrola 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 Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
49. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.

50.Kahn CR. Banting lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type 2 diabetes. *Diabetes* 1994;43:1066-84.

51.DeFronzo RA, Lilly lecture 1987. the triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87.

52.Dolgov VV, Zaikina OE, Bondarenko MF, Repin VS. Aortic endothelium of alloxan diabetic rabbits: a quantitative study using scanning electron microscopy. *Diabetologia* 1982;22(5):338-43.

53.Wautier JL, Zoukourian C, Chappey O,Wautier MP, Guillausseau PJ, Cao R et al. Receptor mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest* 1996;97(1):238-43.

54.Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995;332(10):635-41.

55.Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease:principal results of the Northwick Park Health Study. *Lancet* 1986;2(8506):533-37.

56.Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;41(Suppl 2):26-31.

57.Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322(25):1769-74.

58.Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C, Nielsen JD, Winther K. Plasminogen activator inhibitor-1, tissue type plasminogen activator, and

fibrinogen: effect of dieting with or without exercise in overweight postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(3):381-85.

59.Nordt TK, Sawa H, Fujii S, Sobel BE. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1(PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation* 1995;91:764-70.

60.Maillard L. Action des acides amines sur les sucres: formation des melanoidines par voie methodique. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1912;154:66-68.

61.Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumara T, Kaneda Y et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404(6779):787-90.

62.World Health Organization. Hypertension control. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO, 1996.

63.Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P,Nordestgaard BG. ACE gene polymorphism explains 30-40% of variability in serum ACE activity in both women and men in the population at large. *Atherosclerosis* 1999;147:425-27.

64.Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G,Campbell RW, Assman G. Coronary heart disease in high risk populations. *Eur Heart J* 1990;11(5):462-71.

65.Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;130:580-600.

66.Stamler J, Stamler R, Neaton JD,Wentworth D, Daviglius ML, Garside D et al. Low risk factor profile and long term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy findings of 5 large cohorts of young adults and middle-aged men and women. *JAMA* 1999;282(21):2012-18.

67. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? JAMA 1986;256:2823-28.

68. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. JAMA 1984;251:365-74.

69. Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. Am J Cardiol 1983;51:1005-8.

70. Badimon JJ, Badimon L, Galvez A, Dische R, Fuster V. HDL plasma fractions inhibit aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits. Lab Invest 1989;60(3):455-61.

71. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. Arteriosclerosis 1983;3:187-98.

72. Bernson GS, Srinivasan SR. Prevention of atherosclerosis in childhood. Lancet 1999;354:1223-24.

73. Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, Scheer WD, Rohcim PS, McGilltic Jr et al. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth. Apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:753-61.

74. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R et al. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. Circulation 1998;97:2110-16.

75. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular disease-A Report of the Surgeon General. Washington, DC:1983.

- 76.Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987;45:75.
- 77.Kannel WB, Higginis M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risks in population studies. *J Hypertens* 1990;8(suppl):S3-S8.
- 78.Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 1986;58:572-4.
- 79.Bottcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smokers and nonsmokers. *J Cardivasc Risk* 1999;6:299-302.
- 80.Dinarello CA. Biological basis for IL-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-2147.
- 81.Galea J, Armstrong J, Gadsdon P, Holden H, Francis SE, Holt CM et al. IL-1beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996(8);16:1000-6.
- 82.Bemelman MHA, van Tits LJH, Burman WA. TNF: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol*1996;16:1-11.
- 83.Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74-80.
- 84.Lotz M. IL-6. *Cancer Invest* 1993;11:732-42.
- 85.Thubrikar MJ, Deck JD, Aduad J, Chen JM. Intramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesion of the aortic valve. *Atherosclerosis* 1985;55:299-311.
- 86.Luscinskas FW, Gimbrone MA. Endothelial dependent mechanisms of mononuclear leukocyte recruitment. *Annu Rev Med* 1996;47:413-21.

87.Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FW et al. CRP colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95(1):97-103.

88.Lagrand WK, Visser CA, Hermens VT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ et al. CRP as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100(1):96-102.

89.Aronow WS, Ann C, Shironi J, Kronzon I. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol* 1999;83:599-600.

90.Malle E, De Beer FC. Human SAA protein: a prominent acute phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996;26:427-35.

91.Migita K, Kawabe Y, Tominaga M, Origuchi T, Aoyagi T, Eguchi K et al. Serum amiloid A protein induces production of matrix metalloproteinases by human synovial fibroblasts. *Lab Invest* 1998;78(5):535-39.

92.Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges, in AHA 71st Scientific Session. Dallas:AHA, 1999.

93.AHA. 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: AHA; 1999.

94.Diamond GA, Staniloff HM, Forrester JS, Pollock BH, Swan HS et al. Computer- assisted diagnosis in the noninvasive evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;1(2 pt 1):444-55.

95.Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows M, Kahl FR et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial

infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78(5 pt 1):1157-66.

96.Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126-33.

97.Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, Yoshiki S, Hirokawa K. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle derived foam cells in human atherosclerotic lesions of aorta. *J Clin Invest* 1993;92(6):2814-20.

98.Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheddy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron beam CT and coronary atherosclerotic plaque area. *Circulation* 1995;92:2157-62.

99.Emond M, Mock MB, Davis KR, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chailman BR et al. Long term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study Registry. *Circulation* 1994;90:2645-57.

100.Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;28:630-34.

101.Adler Y, Herz I, Vaturi M, Fusman R, Shohat- Zabarski R, Fink N et al. Mitral annulus calcium detected by Transthoracic echocardiography is a marker for high prevalence and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 1998;82:1183-86.

102.Gensini GG. *Coronary arteriography*, Mt Kisco. NY: Futura, 1975:488.

- 103.Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel 3). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 104.Lindross M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1220-25.
- 105.Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:545-50.
- 106.Roger VL, Tajik AJ, Barley KR, Oh JK, Taylor CL, Seward JB. Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1990;119:331-38.
- 107.Peter M, Hoffmann A, Parker C, Luscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis: role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* 1993;103:1715-19.
- 108.Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:305-10.
- 109.Teerlink JR, Newman TB, Schiller NB, Foster E. Aortic sclerosis, as well as aortic stenosis, is a significant predictor of mortality. *Circulation* 1997;96:Suppl 1:1-82. abstract.
- 110.Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors-a casual relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991;14:995-99.

- 111.Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997;78:472-74.
- 112.Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol* 1987;59:998-99.
- 113.Hoagland PM, Cook EF, Flatley M, Walker C, Goldman L. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am J Cardiol* 1985;55:744-47.
114. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chronic Dis* 1984;37:407-15.
- 115.Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-53.
- 116.Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1162-70.
- 117.Olsson M, Rosenqvist M, Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1664-71.
- 118.O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion

of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:523-32.

119. Jeong D, Atar S, Brasch AV, Luo H, Mirocha J, Naqui TZ et al. Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis and aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion single photon emission tomography in subjects age <65 years old. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1988-93.

120. Elisa P, Lucio V, Vlad C, Zoltan J, Liz Andrea B, Eugenio P. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:136-41.

121. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovic DS. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-47.

122. Tolstrup K, Roldan CA, Qualls CR, Crawford MH. Aortic valve sclerosis, mitral annular calcium, and aortic root sclerosis as markers of atherosclerosis in men. *Am J Cardiol* 2002;89:1030-1034.

123. Wierzbicki A, Shetty C. Aortic stenosis: an atherosclerotic disease? *J Heart Valve Dis* 1999;8:416-23.