



**T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**EGZAJERE HİPERTANSİYONLU HASTALARDA KORONER
KALSİYUM SKORUNA BAKIP KORONER ARTER
HASTALIĞINA YATKINLIĞINA BAKILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Tefik Tansu KESİCİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Fatih YALÇIN**

HATAY – 2013

**T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**EGZAJERE HİPERTANSİYONLU HASTALARDA KORONER
KALSİYUM SKORUNA BAKIP KORONER ARTER
HASTALIĞINA YATKINLIĞINA BAKILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Tefik Tansu KESİCİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Fatih YALÇIN**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Adı : Egzajere hipertansiyonlu hastalarda koroner kalsiyum skoruna bakıp koroner arter hastalığına yatkınlığına bakılması

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Tevfik Tansu KESİCİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.....
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
.....Dr.....
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
.....Dr.....
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....
2.(İsim ve imza).....
3.(İsim ve imza).....
4.(İsim ve imza).....
5.(İsim ve imza).....

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
TEŞEKKÜR.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Koroner Arter Hastalığı.....	3
2.1.1 Ateroskleroz.....	3
2.1.1.1. Aterosklerozun Histo Patolojisi	3
2.1.1.2. Aterosklerozun patogenezi.....	6
2.1.1.3 Plak Aktivasyonu ve Klinik Sendromların Oluşumu.....	8
2.1.1.4. Aterogenezi Etkileyen Faktörler.....	8
2.1.2. Koroner Arter Hastalığının Klinik Prezantasyonları.....	11
2.1.2.1. Kronik Stabil Anjina Pektoris	11
2.1.2.2. Akut Koroner Sendromlar.....	12
2.1.2.2.1. Kararsız Anjinapektoris-NONQMI	13
2.1.2.2.2. ST Elevasyonu Myokard Enfarktüsü.....	14
2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Anjiografi.....	16
2.2. Koroner Arter Hastalığında Çok Kesitli BT.....	18
2. 3. Koroner Arter Kalsifikasyonu (CAC).....	20
2.3.1. Patofizyoloji.....	20
2.3.2. Epidemiyoloji.....	20
2.3.3. Koroner Arter Kalsifikasyon Tanısında Görüntüleme Teknikleri.....	21
2.3.3.1. Direkt Grafi.....	21
2.3.3.2. Fluoroskopi.....	21
2.3.3.3. Konvansiyonel Bilgisayarlı Tomografi.....	22
2.3.3.4. İnvasküler Ultrasonografi (IVUS).....	22
2.3.3.5. Trans Torasik – Trans Özofagial Ekokardiyografi.....	22

2.3.3.6 Elektron Beam Computer Tomografi(EBCT).....	22
2.3.3.7. Spiral BT – Çok Kesitli BT	25
2.3.4. Koroner Kalsiyum Skoru.....	25
2.3.5. Koroner Kalsiyum Skorunun Klinik Açıldan Yorumlanması.....	28
2.3.5.1. CAC Ölçümünün Kardiyovasküler Risk Değerlendirmedeki Rolü... 28	
2.3.5.1.1. Asemptomatik Popülasyonda KAH Riskinin Değerlendirilmesi.....	28
2.3.5.1.2. Semptomatik Hastanın CAC Ölçümü İle Değerlendirilmesi.....	32
2.3.5.1.3. Semptomatik Hastada CAC Ölçümünün Diğer Kullanımları.....	34
2.3.5.1.4. Ateroskleroz Regresyonu ve Progresyonun Değerlendirmede Koroner BT	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1 Hasta Alımı.....	36
3.2 Dışlama kriterleri.....	36
3.3 Ekokardiyografik değerlendirme.....	37
3.4 Efor testi.....	38
3.5 EBCT ile Kalsiyum Skoru	38
3.6 İstatiksel analiz	40
4. BULGULAR.....	41
4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	41
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61
8. ÖZGEÇMİŞ.....	75

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1 AHA(Amerikan Kalp Cemiyeti) tarafından yapılan plak morfolojileri ve ortalama BT dansiteleri.....	11
Tablo 2 Koroner Arter Kalsiyum Skorlamasının Klinik Olarak Yorumlanması.....	31
Tablo 3 Hastaların demografik ve klinik özellikleri	41
Tablo 4 Gruplar Arasındaki Kadın Erkek Oranları.....	46
Tablo 5 Gruplar Arasındaki BMI Oranları.....	47
Tablo 6 Gruplar Arasındaki Sigara İçenler ve İçmeyenlerin Oranları.....	48
Tablo 7 Gruplar Arasındaki Ailede HT Öyküsü.....	48
Tablo 8 Gruplar Arasındaki LDL Oranları.....	48
Tablo 9 Gruplar Arasındaki Ailede KVH Öyküsü.....	49
Tablo 10 Gruplar Arasındaki Epikardiyal Yağ Dokusu Oranları.....	50
Tablo 11 Gruplar Arasındaki Kalsiyum Skoru Oranları.....	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Aterom Plağı Oluşumu	6
Şekil 2 64 ÇDBT ile koroner arterlerin görüntülenmesi.....	19
Şekil 3-6 Koroner arterlerdeki kalsiyum yükünün EBCT ile Görüntülenmesi.....	24
Şekil 7 EBCT ile 75 yaşındaki bayan hastanın sağ koroner arterinde Agatston skolasması ile koroner kalsiyum skoru 5.49 olarak hesaplanmış.....	26
Şekil 8 EBCT ile 46 yaşında erkek hastanın sol ön inen arterinde saptanan kalsiyum skoru Agatston skorlamasına göre 81 olarak hesaplanmıştı.....	27
Şekil 9 CAC skorunun prognostic değeri ile ilgili meta-analiz.....	29
Şekil 10 Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik görüntüsü.....	38
Şekil 11 Cinsiyet Oranlarının Dağılımı.....	42
Şekil 12 BMİ Oranlarının Dağılımı.....	43
Şekil 13 LDL Oranlarının Dağılımı.....	44
Şekil 14 Kalsiyum Skoru Sonuçlarının Dağılımı.....	45
Şekil 15 Cinsiyet Oranları (Bar grafik).....	46
Şekil 16 BMİ Oranları (Bar grafik).....	47
Şekil 17 LDL Oranları (Bar grafik).....	49
Şekil 18 Epikardiyal Yağ Dokusu Oranları (Bar grafik).....	50
Şekil 19 Kalsiyum Skoru Oranları (Bar grafik).....	51

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE-İ	: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
AHA	: Amerikan kalp Cemiyeti
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BMI	:Beden Kitle İndeksi
Ca	: Kalsiyum
CABGO	: Koroner By pass Greft Operasyonu
CAC	: Koroner Arter Kalsiyum
CKMB	: Kreatinin Kinaz M Bandı
CRP	: C-reaktif protein
CT	: Computer Tomografi
ÇKBT	: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DKMP	: Dilate Kardiyomyopati
DM	: Diabetes Mellitus
EBCT	: Elektron Beam Computer Tomografi
EKG	: Elektrokardiyografi
ECHO	: Ekokardiyografi
FRS	: Fhramingham Risk Skoru
GP IIa-IIIb	: Glikoprotein II b-IIIa
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HÜ	: Houstin Ünite
IDL	: Intermedier DansiteliLlipoprotein
İKH	: İskemik kalp hastalığı
İKMP	: İskemik Kardiyomyopati
İMA	: İnternal Mammarian Arter
İVUS	: İntra Vasküler Ultrasonografi
İL	: İnter Lökin 1
JNC	: Joint National Commitee
İV	: İntravenöz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı

LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MI	: Myokard İnfarktüsü
MIP	: Maximum İntensity Projection
MPR	: Multi Planar Reonstriksiyon
MPS	: Myokard Perfüzyon Sintigrafisi
MR	: Magnetik Rezonans
MSCT	: Multi Slice Bilgisayarlı Tomografi
NCA	: Normal Koroner anjiografi
NCEP	: Naitional Cholesterol Education Program
PCI	: Perkütan Koroner Girişim
PAI 1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
QCA	: Kantitatif Koroner aAnjiografi
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TNT	:Treating to New Targets
Tn I,T	: Troponin I,T
UAP	: Unstabil Anjina Pektoris
VCAM 1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VLDL	: Çok Küçük Dansiteli Lipoprotein
WOSCOPS	: West Of Scotland Coronary Prevention Study

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, her konuda bizleri destekleyip cesaretlendiren, eğitimim için her türlü desteği veren, sabır, hoşgörü ve ilgilerini hiç esirgemeyen değerli hocalarım Prof Dr Fatih YALÇIN'a, Doç Dr Adnan Burak AKÇAY'a, Doç Dr Nihat ŞEN'e, Yard. Doç. Dr. Eyüp BÜYÜKKAYA'ya, Yard Doç Dr Mustafa KURT'a, Yard Doç Dr M. Fatih KARAKAŞ'a

Tezimin seçilmesi ve hazırlanmasında bana yol gösteren, asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında da yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof Dr Fatih YALÇIN'a ve Yard. Doç. Dr Mustafa KURT'a

Rotasyonlarım süresince desteğini esirgemeyerek bilgi ve tecrübelerini paylaşan Dahiliye AD başkanı Prof. Dr. Hasan Kaya başta olmak üzere tüm Dahiliye AD öğretim üyelerine, Göğüs Hastalıkları AD başkanı Sebahat GENÇ ve diğer tüm öğretim üyelerine,

Eğitimim sürecinde birlikte yol aldığımız, büyük bir uyum içinde zevkle çalıştığımız Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan asistan arkadaşlarım başta olmak üzere tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Hayatımda güzelden yana ne varsa en çok onların emeği olduğundan sevgili anneme ve babama, hayatıma girdiği andan itibaren hayatımı güzelleştiren sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tefvik Tansu Kesici

ÖZET

Egzajere hipertansiyonlu hastalarda koroner kalsiyum skoruna bakıp koroner arter hastalığına yatkınlığına bakılması

Giriş ve Amaç: Ateroskleroz zemininde gelişen KAH gelişmiş ülkelerde ve gittikçe tüm dünyada önde gelen mortalite nedenidir.. KAH erken teşhis ve tedavisi ile ilgili invaziv, noninvaziv tanı metodları kullanılmaktadır. Noninvaziv tanı metodlarının kısıtlılıkları yeni tanı araçlarının kullanımını gündeme getirmiştir.Çalışmamızda egzajere HT lu hastalarda koroner kalsiyum skoru bakıldı ve bunların çıkan sonuçlara göre KAH a yatkınlığına bakıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza istirahatte HT olmayan ama efor esnasında sistolik TA erkeklerde 210 mmHg kadınlarda 190 mmHg ve üzerinde olanlar alındı.Bu hasta grubu egzajere HT olarak tanımlanıyor ve kliniğimizde efor testi esnasında belirlendi.Bu tanıma uyan 30 hasta alındı ve 30 kişilik bir kontrol grubu ile kıyaslandı.

Bulgular: Hastaların 25' i kadın ve 35' i erkek idi. Egzajere HT grubundaki hastalarda koroner kalsiyum skorun yükseldiği gözlemlendi.Bu hastalarda kalsiyum skoru oranları şu şekilde izlendi:%30 unda skor 1 idi,43,3 ünde skor 2 idi,%13ün de skor 3 olarak bulundu.Kontrol Grubunda ise hastaların %80i skor 0 olarak bulunurken %20 sinde skor 1 olarak bulundu.

Sonuç:EgzajereHT olan hastaların kontrolgrubu ile kıyaslandığında koroner kalsiyum skorun anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koyduk.Daha önce yapılan çalışmalarda koroner kalsiyum skoru yükseldikçe KAH görülme sıklığı ve ciddiyeti arttığı kanıtlanmıştı.Bizim çalışma sonuçlarına göre egzajere HT olan hastalarda KAH görülme riski belirgin şekilde artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: EgzajereHT, KAH, Kalsiyum Sk

ABSTRACT

Examining coronary calcium score in patients with exaggerated hypertension and looking into proneness to coronary artery disease

Introduction and Aim: Atherosclerosis is increasingly developing on the basis of CAD in developed countries and the leading cause of mortality all over the world . Early diagnosis and treatment of CAD invasive, non-invasive diagnostic methods used. Limitations of non-invasive diagnostic methods has brought the use of new diagnostic tools. In our study, coronary artery calcium score in patients with HT exaggerated views, and a predisposition to CAD according to the results of these views.

Methods and materials: In our study we take patients without HT, and as systolic pressure in men over 210mmHg, in women over 190mmHg during exercise. This group of patients defined as exaggerated HT and were determined in our clinic during the exercise test. 30 patients were included in this definition fits and compared with a control group of 30 people.

Findings: 25 of patients were female, 35 were male. Coronary artery calcium score were increased in patients with exaggerated HT. The calcium score rates as viewed: Score 1 were found in 30%, score 2 in %43,3, a score of 3 was found to be in %13. In the control group we found in 80% of score 0 and score 1 was found to be in 20%.

Results: Exaggerated HT patients compared with the control group have demonstrated that the coronary artery calcium score was significantly higher. In previous studies, the incidence and severity of CAD increased in patients with higher calcium score. According to the results of our study the risk of CAD significantly increasing in patients with exaggerated HT.

Key words: Exaggerated HT, CAD, Calcium Score

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz zemininde gelişen koroner arter hastalığı (KAH) batı toplumunda ve gittikçe tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir.

KAH gelişimi kompleks ve kolay öngörülemez bir hastalık olup biyokimyasal, genetik ve çevresel bir çok faktörle ilişkilidir. KAH klinik prezentasyonlarının çoğunun asemptomatik popülasyonda aniden meydana gelmesi, klasik risk faktörlerinin ve bu amaçla yapılan risk skalalarının risk belirlemede sınırlılıkları bu amaçla farklı tarama testlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. Yine semptomatik hastalarda KAH varlığını ve şiddetini tespit etmede kullanılan noninvaziv yöntemlerin sınırlılıkları ve bu amaçla çoğunlukla koroner anjiyografi gibi invaziv yöntemlerin kullanımına neden olmaktadır. Koroner anjiyografinin invaziv bir işlem olduğundan kaynaklı komplikasyon riski ve maliyet artmaktadır. İnvaziv olmayan tanı metodlarının değişen sensitivite, spesifite oranları ve farklı klinik durumlarda etkilenmesi KAH tanısında farklı non invaziv tanı metodlarını gündeme getirmiştir. Bu amaçla noninvaziv, EKG anormalliyi, bazal segmenter duvar hareket kusuru, fiziksel aktiviteden etkilenmeyen ve total aterosklerotik yükü korele olan hızlı BT ile kalsiyum skorunun kullanımı gündeme gelmiştir. Koroner arter kalsiyum (CAC) skoru ilk olarak elektron beam computer tomografi (EBCT) ile yüksek doğrulukla değerlendirilmiştir. Aterosklerozun bir parçası olan koroner aterosklerotik kalsifikasyonun aterosklerotik damarlarda olduğu ve normal damarlarda olmadığı tespit edilmiştir. Arteriyel kalsifikasyon ile plak rüptürü arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir ve vulnerable (hassas) plak ile bilinen bir ilişki tespit edilememiştir. On altı çalışmanın meta analizi sonucunda koroner kalsiyum skorlamasının koroner arter hastalığı açısından tanısal doğruluğu gösterilmiştir.

Egzajere hipertansiyonun son yıllarda ortaya çıkan bir tanımdır. İstirahat anında ölçülen tansiyon değeri normal olan kişilerin efor esnasında sistolik basıncın erkeklerde >210mmHg, kadınlarda >190mmHg üzerine çıkması ile tanı konur. Bu verileri efor testi

esnasında elde ediyoruz. Bu tanım Framingham kriterlerine göre yapılmıştır. Stres anında ortaya çıkan hipertansiyonun sol ventrikül hipertrofisi insidansını artırdığı çalışmalarla gösterilmiştir. Yine bu hastalarda ileride hipertansiyon gelişimi sık görülmektedir. Bu hastalarda yine ventrikül kontraktilite artışı görülmek ile birlikte strese yanıt olarak aşırı hız-basınç ürünü bulgu olarak elde edilmiştir.

Çalışmamızda egzajere hipertansiyonlu hastalarda CAC skoruna bakıp koroner arter hastalığına yatkınlığını ve risk derecelendirmesini ortaya çıkarmak.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

2.1.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz özellikle batı dünyasında ve gittikçe tüm dünyada en önde gelen mortalite nedenidir(1). Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı karmaşık bir enflamatuvar ve fibroproliferatif cevaptır(2,3).

2.1.1.1. Aterosklerozun Histo Patolojisi

Uzun süreli incelemeler sonucunda üç tip aterosklerotik plak tanımlanmıştır:

- Yağlı çizgilenme
- Fibröz plaklar
- Komplike lezyonlar

Yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipit damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesinden oluşur. Lipit damlacıkları, spesifik bir temizleyici reseptör ailesi tarafından alınan, okside olmuş veya toplanmış LDL den kaynaklanan kolesterol esterlerinden oluşur. Makroskopik olarak kan akımı yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülür (4).

Fibröz plaklarda, lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hemde ekstrasellüler matrix içinde bulunur. İntima, düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matrix proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matrix, sub endotelial bölgede daha fazla miktarda bulunur ve plağın daha derin olan bölümünde, lipid ve enflamatuvar hücreleri kaplayan fibröz bir şapka oluşturur. Fibröz plaklar bir taraftan lipit ve enflamatuvar hücrelerin miktarı, diğer taraftan fibröz doku miktarı arasındaki dengeye bağlı olarak heterojendir. Komplike lezyonlar lipitler, enflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak, hematoma veya

kanama ve trombotik depozitlerde içeren plaklardır. Komplike lezyonlar daha çok fibröz plağın yırtılması sonucunda gelişir. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak bu lezyonlara bağlıdır. Daha yaşlı kişilerde bu lezyonlar, çoğunlukla kalsiyum depozitleri içerir. Bu kalsiyum depozitlerinin pato-fizyolojik önemi belirgin değildir, ama bunlar, plakları daha kırılabilir ve gerilme stresine yanıt olarak yırtılmaya daha eğilimli hale getirir. Koroner aterosklerotik plakların gelişimi stabil değildir, her yağlı çizgilenme ileri lezyona dönüşmez ancak bir kısmının ileri lezyonlara değiştiği gösterilmiştir.

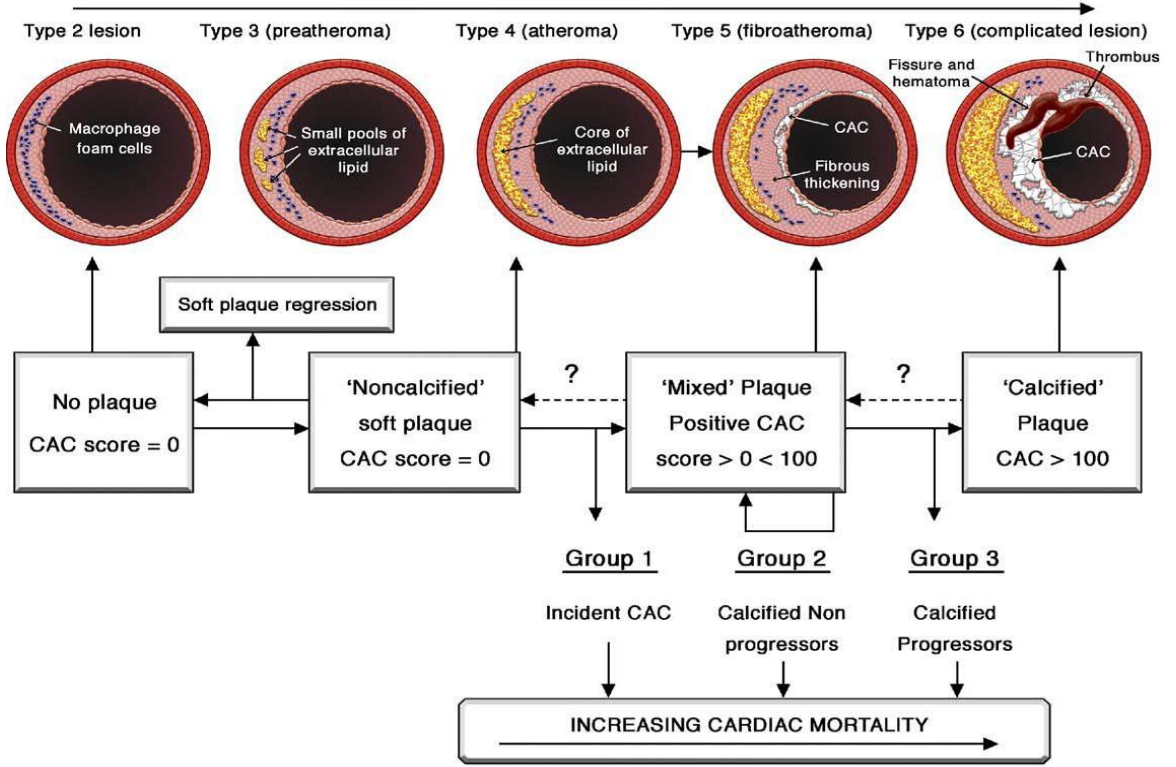
AHA damar lezyonları komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama önermiştir(5).

- Tip I lezyon: en erken lezyondur. Minör lipit birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.
- Tip II lezyon: makrofoj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuştur. Bu lezyonlarda az miktarda Thücreleri, mast hücreleri ve lipit dolu düz kas hücreleri de vardır.
- Tip III lezyon: Klasik patoloji tarafından, aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanan ilk safhayı yansıtır. Tip II den ayırt edici özelliği küçük ekstrasellüler lipit depozitlerinin varlığıdır.
- Tip IV lezyon: Bu grupta ekstrasellüler lipit miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipit çekirdeği, enflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Bu lezyonlar genelde yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını artırır. Bu safhada orijinal lümen hacmini korumak için arterlerde yeniden yapılanma olur. Tip IV lezyonlar genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen İVUS, MR, MSCT vb ile bu lezyonların tanınması önemli olacaktır. Çünkü bunların hızla semptom oluşturan yırtılmalara yol açma durumu vardır.
- Tip V lezyon: Lipit çekirdeğini kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Bu fibrozis proliferen olan ve kollojen ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matrix proteinlerini salgılayan düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Kollojen çoğu zaman tip V lezyonların önde gelen özelliğidir. Tip V lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arterde remodeling ile kompanzasyon gerçekleşemez sonuçta lümen darlır. Tip V lezyon Tip IV lezyona göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen yırtılmaların

çoğu halen bu lezyonda olmaktadır. Tip V lezyonlar genellikle lümeni istila ettiği ve laminer kan akımını bozduğu için gerilim kuvvetlerine daha fazla maruz kalır.

- Tip VI: Trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Bu lezyonların gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve sub endoteliyal fibröz dokuda fissürler, erozyon ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Akut myokard infarktüsü ve kararsız anjina gibi klinik olaylar birkaç istisna dışında tip VI lezyonlara bağlıdır. Tip VI lezyon gelişmesi klinik semptomlar olmaksızın gerçekleşebilir. Koroner aterosklerozu olup non kardiyak nedenlere bağlı olarak ölen kişilerin otopsi incelemelerinde HT ve DM olanların %16 sında ve bu faktörleri olmayanların %8 inde yeni gelişmiş plak içi trombüs olduğu gösterilmiştir. Yırtılmış plak üzerindeki trombüsün çoğu fibrinolitik tarafından uzaklaştırılabilir ama materyalin bir kısmı plağın içine girebilir. Bu süreç anjiyografi ile görülen hızlı plak ilerleyişi vakalarının çoğundan sorumludur. Trombotik materyal yavaş yavaş düz kas hücreleri tarafından kolonize olur ve bu hücreler trombotik materyali fibröz dokuya dönüştürür. Bu iyileşme sürecinin sonucu olarak lezyon tip V morfolojisine geri döner.

- Tip VII ve VIII lezyonlar lipit içermeyen veya az miktarda lipit içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (Tip VII lezyonlar) veya ön planda kollojenden oluşan (Tip VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir. Tip VIII lezyonlar tip IV, tip V lezyonlara göre daha stabildir.



Şekil 1. Aterom Plağı Oluşumu (62).

2.1.1.2. Aterosklerozun Patogenezi

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) arteriyal intimaya sağlam endotel tabakasından girer. Hiperkolesterolemide ,LDL miktarı eliminasyon kapasitesini geçer ve extrasellüler bir LDL havuzu oluşur .Bu durum LDL nin extrasellüler matrixteki proteoglikanlarla birleşmesi ile kolaylaşır.İntimal LDL enzimatik ve non enzimatik yolla oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisi ile okside olur.Bu durum proenflamatuar lipidlerin oluşmasına neden olur.Pro inflamatuvar lipidler adezyon molekülü olan damar hücresi adezyon molekülü (VCAM 1) in endoteliumda ekspresyonunu uyarır, komplemanı(C) i aktive eder ve kemokin salınımını uyarır(6). Tüm bu faktörler adezyona ve mononükleer lökositler, özellikle monositler (MC) ve T lenfositlerinin girişine neden olur. Monositler makrofajlara diferansiye olurlar. Bu süreç oluşmakta olan lezyonda, lokal makrofaj koloni stimülan faktör uyarıcı faktör sekresyonu ile başlatılır(7). Makrofajlar okside LDL yi içeri alan ve köpük hücrelerine

dönüşen temizleyici reseptörleri (ScR) çalıştırır. Okside LDL nin makrofajlar tarafından alınması, bunun parçalarının antijen spesifik T hücrelerine sunulmasına yol açar. Bu durum proenflamatuar stokinlerin üretimine yol açar. Bu durum proenflamatuar sitokinlerin üretimine yol açar. Bu durum proenflamatuar sitokinlerin üretimine yol açan bir immun reaksiyonu başlatır. Bu stokinler interferon gama, TNF alfa ve IL 1 dir.

Yağlı çizgilenmeden aterosklerotik plağa ilerleyiş:

Yağlı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Ancak bazı yağlı çizgilenmeler gerçek aterosklerotik, fibrin ve yağ içeren plaklara dönüşürler(8). Bu durum karakteristik olarak hemodinamik zorlanma bölgelerinde oluşur. Düz kas hücreleri subendotelyal aralığa göç ederler, bölünürler ve extrasellüler matrixi sentezlerler. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini, endotelyal yüzeyden ayıran, fibröz bir şapka oluşur(9).

Plakların fokal lokalizasyonu ışığında, arter duvarındaki lokal faktörlerin, düz kas hücrelerini aktive etmesi olasıdır. Büyüme faktörleri üzerinde durulmuştur.

Temel fibroblast büyüme faktörü ve PDGF nin, invivo olarak pasif arteryel düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarabildiğini göstermiştir. Bu nedenle yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşüm ile ilgili akla yatkın senaryo hemodinamik stresin ve /veya enflamatuar aktivasyonun trombositler ve /veya makrofajlardan PDGF salınımına neden olmasıdır. Bu durum düz kas hücrelerinin göç etmesini, bölünmesini ve fibröz şapkayı oluşturmasını uyarır. Lipit çekirdek fiziksel olarak endotelyal yüzeyden ayrılmıştır ve plak stabilize olmuştur. Bunun sonucu lümenin daralmasıdır. Aterosklerotik süreçte primer olarak intimada lokalize olmasına rağmen arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Media tabakasında düz kas hücre göçüne bağlı atrofi ve sonuç olarak arter dilatasyonu olur. Son dönemden önce bile medya tabakasında remodeling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Sonuç olarak, arter, ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen, anjiyografik değerlendirmede oldukça normal görünebilir.

2.1.1.3 Koroner Arter Hastalığında Plak Aktivasyonu ve Klinik Sendromların Oluşumu

Lümen hacminin ilerleyici olarak azalması efor anjinası ve intermitan klodikasyon gibi klinik semptomlara yol açabilir. Akut klinik komplikasyonların gelişmesi genellikle ek bir patogenetik olayın gerçekleşmesini (plak üzerinde trombus oluşumu) gerektirir. Bu durum oluştuğunda akut myokard infarktüsü, geçici serebral iskemik ataklar, beyin enfarktı, akut iskemik gangren gibi plak trombozuna bağlıdır.

Araştırmalar akut iskeminin başlamasında trombozun rolünü ortaya koymuştur. AKS bulunan hastalarda radyo aktif fibrin enjeksiyonu taze koroner trombuslara inkorporasyonu göstermiştir ve koroner arterlerin histopatolojik incelenmesi suçlu lezyonlar üzerinde mural trombusların saptanmasına olanak sağlamıştır. Bu lezyonların %80 ninde endoteliyumdan plağa geçen küçük fissürler bulunmaktayken buna karşın %20 sinde endotelyal deskuamasyon vardır (10,11). Damar yüzeyinde oluşan defektler, fissürler protrombotik subendotelyal yüzeye maruz kalınmasına yol açar ve hızlı bir şekilde trombozla sonuçlanır. Yırtılma bölgesi civarında bol miktarda aktive makrofaj, T hücreleri ve mast hücrelerinin bulunduğu gözlemlenmesi bu fissürlerin oluşmasında enflamasyonun rolü olduğuna işaret eder. Bu hipoteze göre: plağın enflamatuar hücreleri; proenflamatuar lipitler, sitokinler, antijenler veya mikroorganizmalar tarafından aktive edilir. Ortaya çıkan enflamatuar aktivasyon, makrofaj aktivasyonu ile sonuçlanır. Bunun bir parçası olarak makrofajlar fibröz şapkanın kollojenini sindiren enzimler olan matrix metaloproteinazları salgılar. Enflamatuar bölgede bulunan proenflamatuar sitokinler kollojen ekspresyonunu baskılayarak kollojen liflerinin yeniden kurulmasını önler. Bu da ortaya çıkan protrombotik ortam ile akut iskemik olayların gelişimini sağlar.

2.1.1.4. Aterogenezi Etkileyen Faktörler

Bireyin proaterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını (plak oluşması) etkileyerek KAH gelişip gelişmeyeceğini belirler. Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için yüksek serum total kolesterol ve LDL, düşük serum HDL kolesterol, sigara, yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır(12). Tedavi edilmediği takdirde bu majör risk faktörlerinden herhangi biri klinik hastalığa yol açabilir.

• LİPOPROTEİNLER:

Yüksek serum total ve LDL kolesterol ile düşük serum HDL kolesterol KAH için bağımsız majör risk faktörleridir(12). Total ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse aterosklerotik olay görülme riski o kadar yüksektir. Ateroskleroz LDL, IDL, VLDL gibi düşük yoğunluklu lipoproteinlerin intimaya girmesi, birikmesi ve modifiye edilmesi ile oluşur. HDL damar duvarından kolesterolün uzaklaşmasını sağlayarak koruyucu etki gösterir. Yüksek plazma lipoprotein (a) konsantrasyonları İKH için yüksek riskli bireyleri tanımlar.

• SİGARA:

Sigara hem yüksek riskli (13) hem de düşük riskli (14) toplumlarda aterosklerozla ilişkili klinik olaylarda majör ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür. Sigara içme patogenetik olarak kolesterole bağlı bir risk faktörüdür ve diğer risk faktörleriyle sinerjistik yönde etki ederek KAH riskini artırır. Sigaranın aterojen değil trombojen olduğu lehine güçlü kanıtlar vardır. Bu nedenle sigaranın stabil anjina için değil miyokard infarktüsü için güçlü bir predüktör olduğu düşünülmektedir(15).

• HİPERTANSİYON:

Sistemik arteryel hipertansiyon patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte KAH için bağımsız majör bir risk faktörüdür(16). HT aterosklerozu doğrudan kan basıncının artmasıyla hızlandığı genel kabul edilen görüştür. Ancak bölgesel renin anjiyotensin sistemleri ile üretilen anjiyotensin II gibi eşlik eden hormonal değişikliklerinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Kan basıncı ne kadar yüksekse postmortem aorta, koroner ve serebral arterlerde ateroskleroz o kadar şiddetlidir. Framingham çalışmasına göre KAH öngörmede nabız basıncı sistolik ve diastolik basınçtan daha değerlidir. Normal basınçtan daha yükseğine maruz kalmadıkları takdirde venlerde ateroskleroz gelişmez, pulmoner HT sözkonusu değilse pulmoner arterlerde hiç bir zaman ateroskleroz oluşmaz, düşük basınçlı pulmoner turunkustan köken alan koroner arter anomalilerinde yüksek basınçlı aorttan köken alanlara göre çok daha az ateroskleroz gelişir(17,18).

• DIYABETES MELLITUS (DM)

KAH oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir(19). Total kolesterol düzeyi 4 mmol olduğu toplumlarda diyabeti olanlarda bile aterosklerotik olaylar seyrekler.(16)DM koroner arter hastalığı riskini kadınlarda 7, erkeklerde 2–3 kat arttırır(20). Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırlardaki glikoz düzeyleride aterosklerozla ilgili hastalıkların artmasıyla ilişkilidir(21,22). Koroner arterlerin diyabette daha yaygın etkilendiği ve hastalığın daha distale uzanabileceğine dair hem patolojik hemde anjiyografik deliller bulunmaktadır(23). DM de trombosit aktivitesi artar, fibrinojen düzeyi ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI–1) düzeyleri yükselir(24). Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan plak rüptüründen ziyade endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir(25).

• CİNSİYET

Her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı KAH erkeklerde kadınlardan 10–15 yaş erken başlar. Premenapozal dönemde östrojen koruyucu faktör olabilir. Menapozla birlikte kadında LDL düzeyi yükselmeye başlar, HDL de artma durur veya biraz düşer(26). 60 yaş sonrası erkek ve kadında ölümün önde gelen nedeni KAH olmaktadır.

• YAŞ

Yaş KAH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik farklılıklardan bağımsız şekilde, ateroskleroz oluşumu yaşla giderek artar (27). Ateroskleroz ve stabil anjinalının 65 yaşından sonra daha az belirgin artmasına karşı yeni gelişen kalp krizlerinin çoğu özellikle kadınlarda olmak üzere 65 yaşından sonra görülür(28). KAH mortalitesi yaşla birlikte artar. Yine yaşla birlikte artersertleşmesiyle artan nabız ve sistolik kan basıncı myokard infarktüsü ve koronerölümü öngören güçlü parametrelerdir(29).

Tablo 1: AHA(Amerikan Kalp Cemiyeti) tarafından yapılan plak morfolojileri ve ortalama BT dansiteleri.

Plak	AHA sınıfla-ması	Kalsifikasyon	Nonkalsifiye kısım dansitesi	Konturları	Arteriyel yeniden şekillenme (re-modeling)
Aterom	4	Yok	~50 HU	Düztün	Pozitif
İnce fibröz kaplı aterom	5	Olabilir	~70 HU	Düztün	Pozitif veya negatif
Trombüs	6	Olabilir	~40 HU	Düzensiz	Yüksek derecede stenoz veya oklüzyon
Fibrokalsifiye plak	7	Damar boyunca kalsifikasyon	~100HU veya yok	Düzensiz	Stenoz
Kalsifiye nodül	7-8	Damar boyunca veya küçük yuvarlak kalsifikasyon	~ 100 HU veya yok	Düzensiz	Pozitif
Fibrotik lezyon	8	Yok	~ 100 HU	Düzensiz	Pozitif veya negatif

2.1.2. Koroner Arter Hastalığının Klinik Prezantasyonları

2.1.2.1. Kronik Stabil Anjina Pektoris (SAP) Patofizyoloji:

Kronik stabil anjina pektoris terimi, fiziksel veya emasyonel stres ile birlikte göğüs ve çevresindeki bölgelerde myokard iskemisine bağılı olarak basınç veya boğulma hissi varlığı ve bu semptomların istirahat veya sublingual nitrogliserin ile hemen düzelmesidir(30,31). Myokardial oksijen gereksinimi ve desteğı arasındaki bir dengesizlik miyokardial iskemi ve anjinal ağrıdan sorumludur(32). Kronik stabil anjinası olan hastaların çoğunda, gereksinimin arttığı dönemlerde, miyokardial kan akımının azalmasından sorumlu olan lezyon, bir veya birden fazla koroner arterde ciddi (damar lümenini >%70 inden fazlasında daralması) aterosklerotik daralmadır (30–33). Kronik stabil anjinası olan hastalarda otopside, epikardiyal arterin birinde veya birden fazlasında ciddi aterosklerotik daralma bulunur. Bu ciddi lezyonlar, genellikle plak rüptürüne eğilimli olmayan karmaşık aterosklerotik materyelden oluşur(34). Stabil anjinası olan hastalarda ateroskleroza bağılı daralma dışında aterosklerozun neden

olduğu endotel disfonksiyonuda myokardial iskemide rol oynamaktadır(35). Bu durum egzersiz ve emosyonel stres esnasında epikardiyal stenotik aterosklerotik plağın paradoksal vazokonstrüksiyonundan ve iskemik myokarda giden kan akımının daha da azalmasına neden olmaktadır.

Tanı –tedavi:

Birçok ayrıntılı tanı tekniği bulunmasına karşın ayrıntılı anamnez tanıda çok önemlidir. Göğüs ağrısının karakteri ağrıyı presipite edici ve rahatlatıcı faktörler dikkatli soganmalıdır. Bunun dışında egzersiz EKG stres testi(36), myokard perfüzyon sintigrafi (30–38), stres EKO (39) gibi non invaziv stres testlerinden faydalanılır. İnvaziv olmayan testleri yapamayan veya non invaziv test sonuçları iskemi yönünden pozitif saptanan veya tanı koyduramayan durumlarda tanıyı kesinleştirmek için koroner anjiografi gerekebilir(40).

Kronik stabil anjinal hastalarda tedavi hedefleri:

- Anjinal semptomların şiddetini ve süresini azaltmak ve egzersiz süresini (fonksiyonel kapasite) artırmak
- Eşlik eden risk faktörlerinin tedavi edilmesi
- Akut koroner sendrom gelişim insidansını azaltmaktır.

Bu amaçlara ulaşmak için anti iskemik ajanlar, anti agregan ajanlar, lipid düşürücü ajanlar, antihipertansif ajanlar ve çeşitli revaskülarizasyon(koroner anjioplasti, koroner bypass) stratejileri uygulanmaktadır(40).

2.1.2.2. Akut Koroner Sendromlar (AKS)

Akut koroner sendrom, bir koroner arterin kan akımında, arterin beslediği myokard bölgesinde iskemiyeye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm durumları içerir. Bu nedenle akut koroner sendrom akut myokard infarktüsü, anstabil anjina pektoris ve hatta ani myokard infarktüsüne bağlı bir aritmeye bağlı ani ölümü içerir. Çoğunlukla Q dalgası myokard enfarktüsüne dönüşen ST elevasyonlu myokard infarktüsü, çoğunlukla bir koroner arterde kolleteral ile kompanze olamayan ve tıkalı arterin beslediği bölgede transmural myokard infarktüsüne yol açan persistan total oklüzyon ile açıklanır. Çoğunlukla non Q dalgası myokard enfarktüsüne dönüşen non ST elevasyon myokard

enfarktüsü ve minör myokard hasarı ile birlikte veya tek başına anstabil anjina, ensik olarak, koroner kan akımında ciddi bozulmaya veya geçici kesintiye yol açan trombotik bir stenoza bağlıdır.

2.1.2.2.1 Kararsız Anjinapektoris-NONQMI

Patofizyoloji:

Ateroskleroz kronik ve inflamatuvar bir süreçtir(41). Olgun aterosklerotik plakta iki temel öge tanımlanabilir: bunlar yumuşak lipidden zengin kor ve sert kollojenden oluşan sklerotik doku fibröz şapkadır(42). Plakta iki türlü koroner trombozu uyarır. Bunlar fibröz şapkanın mekanik olarak rüptürü veya plağı kaplayan endotelyumun yüzeyel erozyonu ile olur. Aterosklerotik plağın rüptürü sonrası kan elemanları ile temas eden lipid içeriği ile birlikte koagülasyon kaskatı aktive olur. Oluşan trombusa bağlı olarak hızlı bir şekilde koroner kan akımı azalır. Hastalığın akut fazında suçlu lezyonu, yeni oluşmuş plak fissürünü ve taze koroner trombüsü göstermek mümkündür. Bu hasta grubu genellikle yaşlıdır ve çoğunlukla daha eski stenotik lezyonlar ve oklüzyonların sonucu olarak daha önceden oluşmuş kollateral damarları vardır. Bu nedenle %75 in de ciddi koroner stenoz gözlenen hastalarda otopside non transmural ve sub endokardiyal myokard hasarı gözlenir. ST elevasyonlu Q dalgalı MI de genelde kolleteral dolaşım yetersiz olduğundan transmural myokard hasarı görülür(43).

Klinik:

Anamnez tanı koymada son derece değerlidir. Çoğunlukla kliniği son iki ay içinde gelişen, fiziksel aktiviteyi kısıtlayan anjina veya daha önceden var olan stabil anjinal ağrının süre ve şiddetinin artması olarak ve genellikle istirahatte devam eden göğüs ağrısı olarak yansır.

Tanı:

Elektrokardiografide anjinal semptomlarla birlikte ST, T dalga değişiklikleri görülmesi tanıyı güçlü bir şekilde destekler. Elektrokardiografi hem tanısallık hemde prognostik bilgiler verir. Non ST elevasyonlu MI 'ın UAP dan ayırt edilmesi myokard hasarının

biyomarkırlarının ölçülmesi ile myokard nekrozunu gösterme kabiliyetine bağlıdır. Semptom başlancında 4–6 saat sonra yükselen CK-MB, Tn I,TnT değerleri anjina ve EKG ile birlikte ise tanıda altın standart olarak değerlendirilir. Böylece Non ST elevasyonlu MI UAP tan ayırt edilmesi de sağlanabilir. Ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilip duvar hareketleri değerlendirilerek iskemi lehine bulgular elde edilebilir. Ancak duvar hareket bozukluğunun ne varlığı ne de yokluğu diagnostik değildir. Koroner anjiyografi diagnostik ve prognostik bilgiler verir. Koroner anjiyografi kararsız koroner sendromlarda stabil anjinalı hastalara göre daha az prognostik bilgi verir. Kararsız koroner sendromlarda prognozu değerlendirmede kardiyak markır yükselmesi, yaş vb. klinik bulgular daha değerli bilgiler verir. Koroner anjiyografide karmaşık plak morfolojisi ve koroner arter trombüsleri anstabil anjinası olanlarda stabil anjinası olanlara göre daha fazla görülür. Koroner anjiyografi medikal tedavi ile stabilleşmeyen veya klinik başvuru esnasında yüksek risk kriterleri taşıyan hastalarda perkütan koroner girişim amacıyla uygulanır.

Tedavi

Tedavinin temel hedefleri, semptomları azaltmak, yaşamı uzatmak, myokard hasarını azaltmak ve tekrarını önlemektir. Bu amaçla genellikle anti iskemik ilaçlar, trombosit inhibitörleri ve anti koagülanlar ve gerektiğinde PCI veya CABG gerçekleştirilir (44).

- Ağrının giderilmesi (opioidler, oksijen, nitrat)
- Antiiskemik tedavi: Beta blokerler, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, PCI
- Tromboz tedavisi: aspirin, tienopiridin, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, GP II b-IIIa antagonistleri
- Kalp yetmezliğinde: diüretükler, nitratlar, ACE-I

2.1.2.2.2. ST Elevasyonu Myokard Enfarktüsü

Patofizyoloji:

Histo patolojik çalışmalar lipid yüklü koroner plağın rüptürünün akut koroner trombozu başlatabileceği gösterilmiştir(45). 1970 lerdeki anjiyografik gözlemler, pek çok transmural myokard enfarktüsü vakasının major bir epikardiyal koroner arterde

total oklüzyon nedeniyle oluştuğu gösterildi(46). Akut myokard enfarktüsü gelişiminde sirkadien ritm gözlenir. Sabah saatlerinde sık görülmesi, sabah saatlerinde artmış sempatik aktivite, kanda hiperkoagülabilité ve trombositlerde hiperaktivite ile birlikte dir. Bu durum artmış arteryel tromboz eğiliminin patofizyolojik rolünü gösterir(47). Şiddetli arteryel daralmaya neden olmayan bir aterosklerotik plak rüpurünün akut trombotik oklüzyona yol açabileceği teorisi akut myokard enfarktüsü geçiren birçok hastada önceden iskemi lehine semptomun olmamasını açıklar, yine litik tedavi sonrası bir çok hastada semptom veya indüklenbilir myokard iskemisi gözlenmez.

Klinik:

Akut myokard enfarktüsünün klinik prezentasyonu klasik veya sinsi olabilir. Çoğu hastada ani başlangıçlı tipik göğüs ağrısı olur, ağrının süresi 30 dk nın üzerindedir. Anksiyete, bulantı, kusma ve terleme semptomları çoğulukla göğüs ağrısına eşlik eder. Enfarktüsün yaygınlığına ve komplikasyonlara bağılı olarak hastalar, ciddi solunum sıkıntısı, soğukluk, taşikardi vb. fizik muayene bulguları ile başvurabilir.

Tanı

Akut myokard enfarktüsünde hastanın öyküsü majör erken tanı aracıdır. Diğer tanı teknikleri akut myokard enfarktüsünün erken saatlerinde sadece destekleyicidir. Elektrokardiografi akut myokard enfarktüsü şüphesi olan hastada temel tanı sağlar. EKG de ST segment elevasyonu ve klinik tablo varsa genellikle transmural myokard enfarktüsü lehine değerlendirilmelidir. Akut myokard enfarktüsü ile başvuran hastanın %10 unun EKG si normaldir. Bu nedenle klinik öykü EKG den daha değerlidir. Biyokimyasal markırlar uzamış iskemiye bağılı myokardial hücrelerin içeriğini kaybetmesi ve bunların kana karışması ile tanımlanır. Myokard nekrozu lehinedir. CK-MB bu amaçla kullanılan semptom başlagıcından 4–6 saat sonra kana salınan ilk myokard enzimidir. Yine myokarda spesifik kontraktıl protein olan Tn I,TnT semptom başlangıcından 4–6 saat sonra salınır ve tanıda değerlidir. AST ve LDH günümüzde kullanılmayan, nekrotik myokarddan salınan ancak myokarda spesifik olmayan biyomarkırlardır.

Tedavi:

Akut myokard enfarktüsü şüphesi taşıyan hastada ani koroner ölüm riski yüksek olduğu için acil önlemler alınmalı ve erken tedavi planlanmalıdır (48).

• Primer önlemler: Hasta monitörize edilmeli, koroner yoğun bakım ünitesine alınmalı ağrı ve anksiyetenin rahatlatılması, oksijen desteği sağlanmalı

• Hastada revaskülarizasyon kararı verilip:

- Primer PCI planlanmalı

-Primer PCI imkanı yoksa veya hasta uygun değil ise trombolitik tedavi (streptokinaz, tpa, tenekteplaz, reteplaz vb.) başlanmalıdır.

-Revaskülarizasyon stratejisine göre antikoagülan tedavi (heparin infüzyonu)

-Antiiskemik tedavi (beta bloker, nitrat)hastanın kliniği göz önüne alınarak başlanmalı

-Anti trombositler tedavi(aspirin, tienopiridin, GP II b-IIIa antagonistleri) Akut dönem sonrası hastalar risk faktörleri yönünden tedavi edilip egzersiz, diet, medikal tedavi ve rehabilitasyon programlarına alınır.

2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Anjiografi

Koroner arteriyografi halen koroner arter hastalığı tanısında kullanılan metodların karşılaştırıldığı bir standarttır. Hastalardaki koroner anatomiyi belirlemede öncelikli metoddur.

İşlem tekniği:

Sones tarafından 1948 de selektif koroner arteriyografinin güvenli ve güvenilir bir metodunu geliştirmesi ile koroner arteriyografinin modern çağını açmış oldu(49). 1953 te Seldinger ve daha sonra 1967 yılında amplatz, judkins tarafından geliştirilen modifiye edilmiş kateterler ile işlem kolaylığı, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği artmıştır(50,51). Judkins tekniğinde femoral artere inguinal ligament altından ponksiyon sonrası yerleştirilen kılıf sonrası klavuz tel üzerinden sağ ve sol koronerler için geliştirilmiş özel kateterlerle bu koroner arterlere opak madde injeksiyonu ile koroner damar traseleri değerlendirilir. Opak madde injeksiyonu manuel olarak 2–4 ml /sn hızla sağ koronere 2–6 ml ve sol koroner artere 7–10 ml opak enjekte edilerek değerlendirilir. Ayrıca sol ventrikülografi için geliştirilmiş pigtail ile sol ventrikülografi yapılarak sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilir. Bu işlemi güvenli, güvenilir ve tekrarlanabilir bir

şekilde gerçekleştirmek için bazı uygulama ve yorumlama prensipte uymak gerekir(52). Film kayıtları tüm koroner arterler uzunlukları boyunca görülebilecek ve lezyonlar saptanabilecek şekilde birkaç farklı açıdan yapılmaktadır. Ön-arka, sağ ön oblik, sol ön oblik, kranial, kaudal ve bu açıların kombinasyonu ile istenen koroner arter ve segmenti dikkatlice değerlendirilir.

Klinik kullanımı:

Koroner arteriografi koroner arterleri ve buradaki darlıkların yerini, ciddiyetini ve şeklini anatomik olarak belirlemenin yanı sıra, distal damarların özelliklerini ve koroner akım indeksini, kolleteral damarları ve fonksiyonel önemini gösterir (53). Koroner anjiyografi ile sadece koroner arter hastalığının tanınması değil tedavi stratejisi açısından da değerlendirilir. Lezyon tanımlanırken major ve minör yan dallarla ilişkisi tanımlanmalı, trombüs varlığı ve o bölgedeki kalsifikasyon değerlendirilmelidir. Yine stenotik lezyonların distali ve kolleteral dolaşımı cerrahi revaskülarizasyon için önemli bilgiler vermektedir. İntrakoroner trombüsler görülebilir, ancak anjiyoskopik çalışmalar koroner arteriyografinin trombüs saptanması için duyarsız bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak koroner arteriyografi ile koroner spazm provakasyonlar ile kesinleştirilebilir(54,55).

Koroner darlıkların değerlendirilmesi:

Koroner anjiyografinin görsel incelenmesi geleneksel olarak koroner arter darlıklarının ciddiyetini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır(56,57). Ölçü için diyastol sonu en ciddi darlığı gösteren kare kullanılır. Kesitsel alandaki azalma fizyolojik önem taşıırken çap darlığı AHA'nın koroner arter darlıklarını derecelendirirken çap metodu kullanılması önerisi ile uyumludur(58). Koroner arter lümeni sirküler ve egzantrik olduğundan lezyon alanın stenozu çaptan daha fazladır. Çapta %50 daralma kesitsel alanda %75 lik azalma ve çapta %75 lik azalma kesitsel alanda %90 lık azalmaya eşittir. Görsel değerlendirme ile normal koroner arterler ve ciddi darlıklar kolayca değerlendirilken, orta düzeydeki darlıkların değerlendirilmesinde güçlükler ve farklılıklar yaşanmaktadır. Görsel değerlendirilmenin bir kısıtlılığı lezyonun bulunduğu bölgedeki daralma normal damar çapı ile kıyaslanarak belirtiliyor. Darlığın karşılaştırıldığı segmentte tübüler daralma varlığında darlığın derecesi daha az

değerlendirilebilir(59,60). Yine proksimal segmentlerin daha geniş çaplı olmasında darlığı değerlendirmeyi güçleştirebilir. Bu değerlendirme güçlükleri uzmanlar arasında darlıkların farklı değerlendirilmesine neden olmaktadır. Birden fazla kişi tarafından değerlendirme sonuçları iyileştirmektedir. Kantitatif koroner anjiyografi (QCA) olarak bilinen koroner görüntülerle dijitalize edilebilen, sınırları, çapları ve yatay kesit alanları hesaplanabilir bir yöntemle darlık derecesi belirlenir(61). QCA fazla zaman alması ve donanım gerektirmesi nedeniyle çalışmalarda kullanılmasına rağmen klinik pratikte görsel değerlendirmenin yerini tam alamamıştır. Yine ölçüm yapılacak karenin ve hangi segmentin seçileceğine karar vermek bu yeni yönteminde subjektif yönleridir.

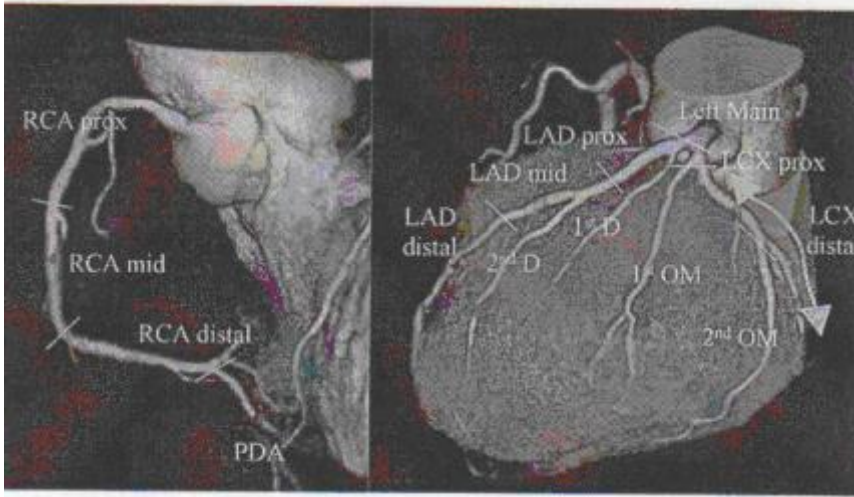
Komplikasyonlar:

Her invaziv işlemde olduğu gibi koroner arteriyografi ile uygulanan hastalar içinde sınırlı riskler söz konusudur. Riskin büyüklüğü anjiyografiyi yapan uzmanın becerisi, klinik semptomların stabilitesi ve koroner hastalığın yaygınlığı ile ilişkilidir. En önemli komplikasyonlar inme, myokard enfarktüsü ve ölümdür. Koroner arteriyografi mortalite oranı %0,007 ile %0,1 arasında değişmektedir. Yine bu oranlar tek damar hastalığında %0,05, iki damar hastalığında %0,07, üç damar hastalığında %0,12 ve sol ana koroner darlıklarında %0,8 olarak saptanmıştır(62,63). Diğer önemli komplikasyonlar vasküler tromboz, emboli, kanama, enfeksiyon, kontrast madde nefropatisi, ilaçlara veya kontrast maddeye karşı alerjik reaksiyonlardır.

2.2. Koroner Arter Hastalığında Çok Kesitli BT (ÇKBT)

Koroner arter hastalığı tanısında EKG, eforlu EKG, ekokardiyografi, myokard perfüzyon sintigrafi gibi tanı araçları kullanılmakta ve bu tetkiklerle koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalara konvansiyonel koroner anjiyografi uygulanmaktadır. Koroner anjiyografinin avantajı yüksek uzaysal ve temporal resolüsyon sağlamasının yanında koroner kan akımında hemodinamik bozukluğa neden olan lezyonların işlem esnasında anjioplasti ve stentleme gibi revaskülarizasyon yöntemi ile giderilebilmesidir. Koroner anjiyografinin dezavantajı işlemin invaziv oluşu, koroner damar duvarındaki aterosklerotik lezyonun iyi değerlendirilememesi, işlem anında istenmeyen komplikasyonların meydana gelebilmesidir. Yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi uygulanan hastaların yaklaşık %25 in de koroner patoloji saptanmadığı,

hastaların %66 sında girişim gerektirmeyen koroner arter hastalığı saptandığı gösterilmiştir(64). Bu nedenle son 20 yıldır yüksek sensitivite ve spesifite gösteren, tekrarlanabilirliği olan, invaziv olmayan, koroner arter hastalığını belirleyerek sadece endovasküler veya cerrahi yöntemlerle revaskülarizasyon ihtiyacı olan ileri evre aterosklerotik hastalıklı vakaların seçilmesine olanak tanıyan tanı araçları geliştirilmeye çalışılıyor. Bu nedenle MR, elektron-beam CT ve ile çalışmalar yapılmıştır. BT ile diğer organ ve yapıların daha erken görüntülenebilmesine karşın kalbin fizyolojik sistolik ve diyastolik hareketleri ve koroner arterlerin ince ve tortiyöz yapısı nedeniyle kardiyak yapıların görüntülenmesi gecikmiştir(65). Bu amaçla ilk olarak 1982 yılında ilk olarak elektron-beam tomografi kullanılmıştır; ancak sadece kardiyak değerlendirmeye spesifik olması ve her üç düzlemde eşit rezolüsyonlu görüntü elde edilmemesi bu tekniğin kullanımını sınırlamıştır. Günümüzde çok sayıda görüntüyü aynı anda alabilen, ÇKBT ile koroner arterler ve kalbin diğer yapıları ve büyük damarın görüntülenmesi gittikçe mümkün olmaktadır. Bu nedenle geliştirilen 1998 yılında 4 dedektörlü, 2002 yılında 16 dedektörlü ÇKBT geliştirilmesi ile koroner BT anjiyografi yaygınlaşmıştır. Günümüzde 16 -64 kesitli BT ler bu amaçla kullanılmaktadır.(resim1)



Şekil 2:64 ÇKBT ile koroner arterlerin görüntülenmesi

2.3. Koroner Arter Kalsifikasyonu (CAC)

2.3.1. Patofizyoloji

Koroner arterlerde kalsifikasyona neden olan mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır. Aterosklerotik kalsifikasyon kemik formasyonu gibi organize, düzenli ve çoğunlukla sadece ateroskleroz varlığında gözlenir. Non hepatik Gla(gama karboxi glutamat)-cointaining protein, osteokalsin benzeri bir protein olup kalsiyumun damar duvarına transportuna neden olur. Koroner kalsifikasyon patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülüyor(66,67). Osteopontin ve buna ait m-RNA kemik mineralizasyonundan biliniyor. Bu elemanlar kalsifik aterosklerotik lezyonda da tanımlanmıştır(68,69). Yine kalsifiye insan aterosklerotik plağında kemik morfojenetik protein 2a mRNA içerdiği gösterilmiştir. Bu hücreler osteoblastik diferansiyasyon gösterebiliyor. Giachelli ve arkadaşları(70) immünohistokimyasal ve insitu hibridizasyon ile medial düz kas hücreleri injuriye uğramamış radlarda osteopontin mRNA düzeyi daha düşük iken, injury gelişen radlarda arterlerde zamana bağlı olarak osteopontin ve mRNA düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte fibroblast growth faktör, transforming growth faktör B ve anjiyotensin II ekspresyonunda injury gelişen damarda arttığı gösterilmiş. Bu ve diğer yakın zamanlı bulgular koroner kalsifikasyonun kalsiyum fosfat kristallerinin neden olduğu pasif birikimden ziyade aktif bir olay olduğunu göstermektedir(71–75).

2.3.2 Epidemiyoloji

Erken aterosklerozda 2–3.dekatta küçük miktarda kalsifikasyon görülür ileri yaşla birlikte ateroskleroz ilerlemesi ile birlikte kalsifikasyonda artar. Koroner kalsifikasyon varlığının ateroskleroz ile korele olduğunun gösterilmesine karşın çalışmalarda aterosklerozun %50 sinin 20–29 yaş arası görüldüğü,%80 ninin 30–39 yaş arası görüldüğü; buna karşın koroner kalsifikasyonun %50 sinin 40–49 yaş arası ,%80 ninin 60–69 yaş arası mevcut olduğunu gösteriyor.

Koroner kalsifikasyon için en önemli iki risk faktörü yaş ve cinsiyettir.

- <40 yaş her iki grupta koroner kalsifikasyon oranı %14 iken
- >70 erkek grubunda %93–100 oranında
- >70 yaş bayan grubunda %77–100 oranında koroner kalsifikasyon görülür.

Farklı çalışma ve hasta gruplarında yapılan çalışmalarda aşağıdaki risk faktörleri ile koroner kalsifikasyon arasında ilişki gösterilmiştir:

- Düşük HDL düzeyi
- Sigara
- Trigliserid yüksekliği
- Obesite
- Kan basıncı yüksekliği
- Diyabetes mellitus
- Risk faktörü sayısı ile

Risk faktörleri ile koroner kalsiyum varlığı arasındaki ilişki araştırılırken plazma kolesterol düzeyi ile koroner kalsiyum varlığı arasında tutarlı bir ilişki gösterilmiştir (75–78).

2.3.3. Koroner Arter Kalsifikasyon Tanısında Görüntüleme Teknikleri

Koroner kalsifikasyonu değerlendirmede kullanılan araçlar; direk grafi, fluoroskopi, konvansiyonel BT, spiral BT, elektron beam CT(EBCT), İVUS, trans torasik ekokardiyografi, trans özofagial ekokardiyografi.

2.3.3.1. Direk Grafi

Direk grafi ile koroner kalsifikasyon değerlendirilebilirken artefaktlar ve görüntüleme yeteneği nedeniyle değerlendirilmesi güçtür. Fluoroskopiye göre doğruluğu %42 idi. Kolay elde edilebilir ve ucuz olmasına karşın koroner kalsifikasyonu tanımlamada sensitivitesi düşüktür.

2.3.3.2. Fluoroskopi

Fluoroskopi ile orta ve ileri kalsifikasyon daha iyi tanımlanır. Küçük kalsiyum depozisyonunu tanımada yetersiz kalır. Yapılan bir çalışmada EBCT ile saptanan kalsifikasyonun %52 sinin fluoroskopi ile saptandığı gösterilmiştir. EBCT ile 99 HÜ ve üzerindeki kalsiyum varlığı tanımlanabilirken, fluorospi ile 540 HÜ ve üzerindeki kalsiyum varlığı tanımlanabiliyor. Bu nedenle de fluroskopinin negatif prediktif değeri yüksektir. fluoroskopi ile koroner kalsifikasyon gösterilemezse koroner arter hastalığı

riski oldukça düşüktür. Fluoroskopi ile kalsifikasyon tanımlamada daha ucuz olmasına karşın orta düzeydeki sensitivitesi ve deneyimli operatöre ihtiyaç duyulması işlemin dezavantajıdır.

2.3.3.3. Konvansiyonel Bilgisayarlı Tomografi

Konvansiyonel BT ile koroner kalsifikasyonu tanımlama fluoroskopiden daha iyi görüntü sağlar. Dezavantajı yavaş çekim süresi, hareket artefaktları ve solunumla görüntü kalitesinin kötüleşmesidir. Yapılan bir çalışmada koroner kalsiyumun önemli koroner stenoz göstermede marker olarak kullanılması ile sensitivitesi %25–78 arasında değişirken, spesifitesi %83–100 olarak belirlendi(79).

2.3.3.4 İnvaziv Ultrasonografi (IVUS):

Anjiyografi ile birlikte uygulanabilir. Koroner arterlerde kesitsel görüntüler elde edilir. Sadece lümenal değil aterosklerotik plak ve damar duvarı ile ilgili bilgiler elde edilir. Damar duvarındaki kalsifikasyon hiperekoik alan olarak görülür. IVUS ile yapılan değerlendirme %100 spesifite gösterir. İnvaziv oluşu ve koroner yapıların bir bölümünü göstermesi işlemin dezavantajıdır.

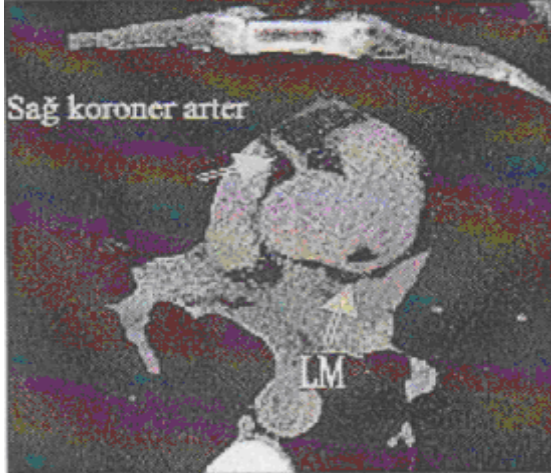
2.3.3.5 Trans Torasik – Trans Özofajial Ekokardiyografi (TTE, TEE)

TTE ile mitral ve aortik valvüler kalsifikasyonu tanıma sensitivitesi yüksektir ancak koroner arter kalsifikasyonunu tanımlayabilmesi nadirdir çünkü yeterli akustik pencereden görüntü alma sınırlıdır. TEE ile koroner arterlerin proximali görüntülenebilir(80,81). TEE ile dansite, rezolüsyon, akustik pencereden görüntü alma sınırlıdır. Bu nedenle her iki yöntemde kalsifikasyon sınırlı olsa görülebilmesine karşın kullanılmamaktadır.

2.3.3.6 Elektron Beam Computer Tomografi (EBCT)

EBCT yüksek uzaysal, temporal veya kontrast rezolüsyonu olan, dizaynında mekanik hareket gerektiren parça buldurmeyen ve bu nedenle 50–100 msn/kesit gibi çok hızlı görüntüleme hızına ulaşabilen ayrıca imajları EKG tetikleme eşliğinde alınabilen kesitsel bir görüntüleme tekniğidir. EBCT ile sağlanan çekim hızı kalp gibi hareketli bir organın görüntülenmesini kolaylaştırmıştır. Yine EKG tetikleme tekniği

kalp ile birlikte koroner arterlerin kompleks üç boyutlu hareketinin engellendiği kalbin diyastol sonundaki fazına ayarlanır. Kardiyak incelemede ileriye dönük olarak EKG tetiklemesi genelde %40–80 arasında R-R aralığına ayarlanmalıdır. (106) EBCT ile koroner arterler 3–6 mm gibi ince kesitlerde incelenir. EBCT ile CT dansitesi +130 HÜ olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır. Yumuşak dokularının CT dansitelerinin ortalama +50 HÜ olduğu düşünülürse +130 HÜ CT değeri incelenen dokunun kalsifikasyon içermesi için yeterince yüksek bir sınır değerdir. (resim 10–13) EBCT sınırlılıkları düzensiz kalp ritmi, spontan ektopik atımlar, hastanın nefesini tutamaması gibi teknik ve hastaya bağlı nedenlerle bazı sınırlılıklar olabilmektedir. Yine perikardiyal kalsifikasyonlar ve kalbe komşu pulmoner damarların sol sirkümlen koroner arter düzeyinde yarattığı yüksek dansiteli artefaktlar kalsiyum değerlendirilmesinde zorluklara neden olabilir. Metalik yapay kapaklar veya by pass operasyonu için yerleştirilen metal klipslere ait artefaktlarda kalsiyum değerlendirilmesinin dezavantajıdır.



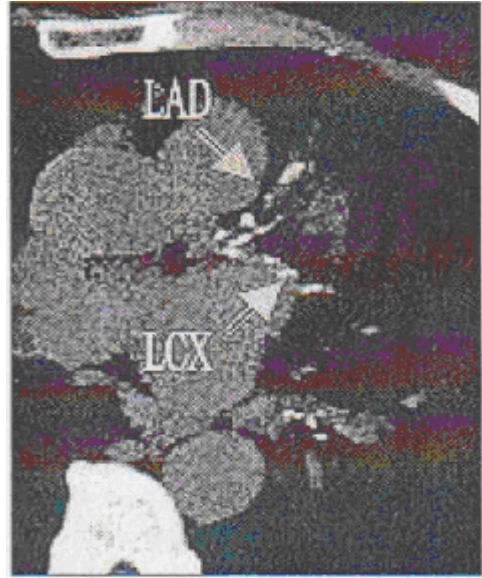
Şekil 3



Şekil 4



Şekil 5



Şekil 6

Şekil 3-6: Koroner arterlerdeki kalsiyum yükünün EBCT ile görüntülenmesi

EBCT ile kalsifikasyonun değerlendirilmesi anatomik lokalizasyondan ziyade histopatolojik yönden bilgiler verir.

2.3.3.7. Spiral BT – Çok Kesitli BT

Çok kesitli BT koroner kalsiyum değerlendirmede konvansiyonel CT ve fluoroskopiden daha üstündür. Dedektör sayısı arttıkça görüntü kalitesi artmakta ve artefakt oranı azalmaktadır. Daha önce multidedektörler ile çekim süresi nispeten uzun olduğundan oluşan artefaktlar CAC değerlendirmede EBCT ye göre daha yüksek ve yanlış sonuçlar vermekte idi. Geliştirilen yeni çok kesitli BT ile çekimler daha kısa sürede (20 sn) yapılmaktadır. EKG gated ile uygun zamanlama (R-R mesafesinin %70 inde EKG tetiklenerek) ile artefakt oranı azalmaktadır. Koroner arterlerin daha ince kesitlerle (2,5–3 mm) incelenmesi mümkün olmuştur. Daha ince kesitli çok kesitli BT ile sonuçlar EBCT kadar iyidir ancak daha üstün değildir. EBCT ile ÇKBT aracılı CAC ölçümünü karşılaştıran araştırmalar her iki yöntem ile alınan sonuçların benzer olduğunu göstermiştir(82-84).

2.3.4. Koroner Arter Kalsiyum Skoru

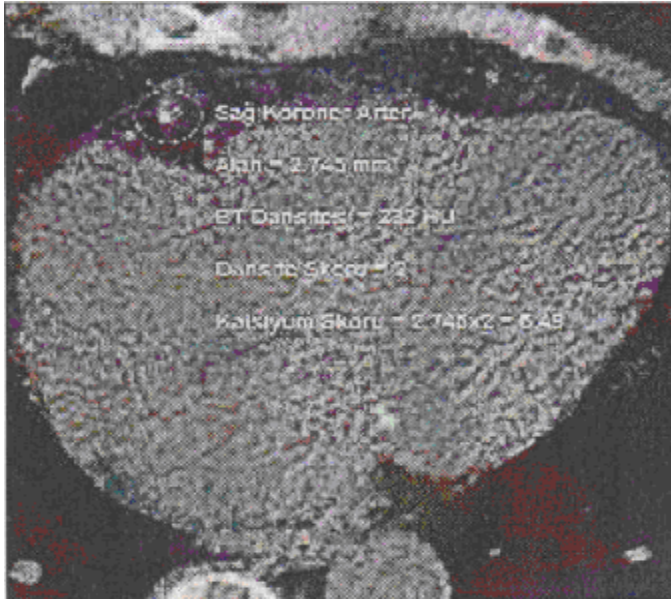
Aksiyel kesitlerin incelenmesinde kalbe ait dört ana koroner arter tüm traseleri boyunca kalsifiye lezyon varlığı yönünden değerlendirilmektedir. Koroner arterlerdeki kan dansitesine kıyasla daha düşük BT dansiteli periarteryel yağ dokusu nedeniyle, koroner arterler açıkça görülebilir. Ayrıca kana göre yüksek BT dansitesinden dolayı intramural kalsiyumun izlenebilir olması da tetkikin kontrast madde enjeksiyonuna gerek kalmadan yapılmasını sağlamaktadır(85). EBCT ve ÇKBT ile aynı zamanda kalsiyum saptanmasına ek olarak, kalsiyum alan ve yoğunluğunun belirlenmesi de mümkündür. Görüntüler 0,25–0,50 mm² pixel boyutunda elde edilebildiğinden çok küçük miktarlardaki kalsiyum birikimleri doğru olarak saptanabilir. Koroner arterlerdeki kalsifikasyon miktarı Agatston skorlaması kullanılarak hesaplanır. Agatston skorlamasına göre birbirine komşu 2-3 pikselde 1 mm² den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 HÜ dan fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır(86).

İncelemeyi yapan kişi tarafından işaretlenen lezyonların alanı ve dansitesi cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmektedir.(Şekil 7,8)

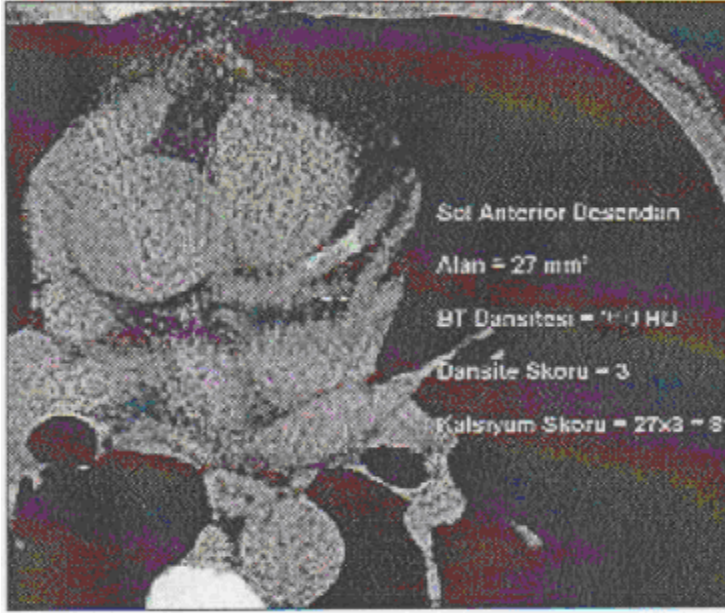
Her kalsifiye lezyon için kalsiyum skoru: lezyon alanı ile lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skorunun çarpılması sonucu hesaplanmaktadır. Lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skoru;

- 130–199 için 1
- 200–299 için 2
- 300–399 için 3
- ≥ 400 için 4 olarak belirlenir.

Dört ana koroner arterin her biri için kalsiyum skoru saptanarak o hasta için total kalsiyum skoru hesaplanır.



Şekil 7: EBCT ile 75 yaşındaki bayan hastanın sağ koroner arterinde Agatston skorlaması ile koroner kalsiyum skoru 5.49 olarak hesaplanmış



Şekil 8: EBCT ile 46 yaşında erkek hastanın sol ön inen arterinde saptanan kalsiyum skoru Agatston skorlamasına göre 81 olarak hesaplanmıştır

Koroner kalsiyum skoru, öncelikle Janowitz ve arkadaşlarının asemptomatik kişilerden yaş ve cinsiyet gruplarına göre elde ettikleri ve normogram değerler olarak belirlenen ortalama kalsiyum skorları ile karşılaştırılır. Ayrıca aynı çalışma sonucu asemptomatik kişilerden, cinsiyetlerine göre 5 yıllık yaş gruplarında elde ettikleri normogram değerlere göre de belirli persantil aralıklarında (<25,25–50,50–75,75– 90,>90) ifade edilir. Koroner kalsiyum skorlaması için kadınlarda 40 yaş, erkeklerde ise 35 yaş alt sınır olarak kabul edilir(87). Yapılan çalışmaların çoğunda risk öngörmede direk kalsiyum skoru kullanılmıştır. Persantil değerlendirilmesi ile CAC skorunun karşılaştırıldığı bir çalışmada CAC miktarına ve yaşa göre belirlenen persantil yönteminin CAC skoruna göre prognoz öngörmede daha başarılı olduğu gösterildi ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(88-90).

2.3.5. Koroner Kalsiyum Skorunun Klinik Açıdan Yorumlanması

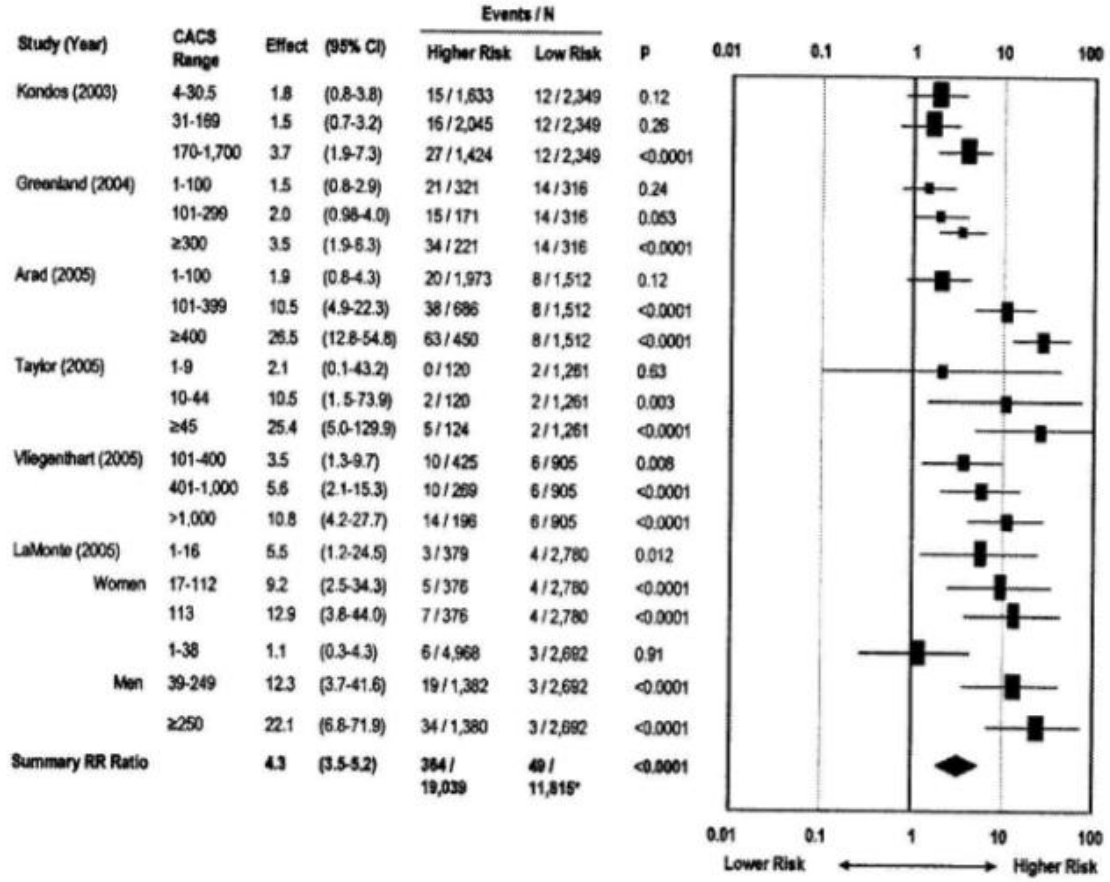
2.3.5.1. CAC Ölçümünün Kardiyovasküler Risk Değerlendirmedeki Rolü

2.3.5.1.1. Asemptomatik Popülasyonda KAH Riskinin Değerlendirilmesi

KAH klinik yansıması çoğunlukla daha önceden asemptomatik olan bireylerde aniden ortaya çıkan kardiyovasküler olaylardır. Asemptomatik kişilerin taşıdığı kardiyovasküler olay riskini öngermek için Framingham risk sınıflaması (FRS) (90) , Avrupa sistemik risk değerlendirme skoru (SCORE) (91) gibi skalalar kullanılmaktadır. Bu skalalardan hesaplanan risk düzeylerine göre primer koruma tedavileri düzenlenmektedir. NCEP (uluslar arası kolesterol eğitim programı)(92) , JNC(93) gibi programlar hastaların bu risk düzeylerine göre tedavi hedefleri belirleyerek kişilerin kardiyovasküler olay riskinin azatılması hedeflenmektedir. Major kardiyak risk faktörleri ve kardiyovasküler olay riskini öngermeye kullanılan risk sıklalarının koroner olayları öngörmedeki sınırlılıkları primer korumadan faydalanabilecek asemptomatik kişilerin tespitinde farklı tanı araçlarının kullanımını gündeme getirmiştir (94,95). CAC nun stenotik koroner arter darlığı lokalize edememesi ve rüptüre meyilli plağı tanıyamamasına rağmen global kardiyovasküler olay riskini öngerebilir olması ve total aterosklerotik plak yükü ile güçlü ilişkisi olduğunun patolojik olarak gösterilmesi CAC skorunun farklı bir tanı aracı olarak kullanımına neden olmuştur (96). Bu amaçla son yıllarda CAC asemptomatik popülasyonda kardiyovasküler olayları (kardiyovasküler olaylardan ölüm veya ölümcül olmayan MI) öngörmedeki prognostik önemi ile ilgili geniş ölçekli çalışmalar yapılmıştır(97–102). Bu çalışmalar 2000 yılından sonra yapılmış, asemptomatik popülasyondan alınan hastalar ortalama 3–5 yıllık takip edilmiş. Yine bu çalışmalar hastaların risk faktörlerinin kaydedildiği, ortalama 1000 den fazla hastanın alındığı, çoğunluğu prospektif çalışmalardır.

Bu altı çalışmanın değerlendirildiği (Şekil 1) meta analizde(103) 27622 hasta incelenmiş. Son nokta olarak koroner arter hastalığından ölüm ve MI alınmış. Ortalama 3–5 yıl süren takiplerde 395 olay meydana gelmiştir. Tanımlanabilir CAC varlığında son noktalarda olay riskinin yaklaşık 4 kat ($p<0,0001$) artış olduğu tespit edildi. Yine

önemli bir sonuç olarak tanımlanabilir CAC yokluğunda (CAC skoru=0) son noktalar açısından hastalar çok düşük riskli (%0,4; 3–5 yıllık takipte 49/ 11815 olay) bulundu.



Şekil 9: CAC skorunun prognostic değeri ile ilgili meta-analiz

Metaanalizden çıkan bir diğer sonuç artmış CAC skoru ile artmış olay riski arasındaki ilişki idi. Hafif riskli CAC skorunda (1–112) koroner arter hastalığından ölüm ve Mİ riski rölaf olarak 1,9 (%95 CI=1,3–2,8 p=0,001) bulundu. Bu hasta grubu genç ve asemptomatik hasta grubu idi.(28,33) Yüksek CAC skorunda CAC tanımlanmayanlara göre olay sıklığıda belirgin olarak daha yüksekti. CAC skoru 100–400 olanlarda rölaf risk 4,3 (%95 CI=3,1–6,1 p<0,0001) ,yine CAC tanımlanmayanlara göre daha da yüksek CAC skorunda 400–1000 olay riski 7,2 (%95 CI=5,2–9,9 p<0,0001), CAC skoru >1000 olanlarda rölaf risk 10,8 (%95 CI=4,2–27,7 p<0,001) olup CAC skoru artışı ile olay riskinin arttığı gösterildi.

CAC skorunun kardiyak risk faktörlerinden bağımsız prognostik değeri:

Yakın zamanlı raporlar CAC skorunun kardiyak risk faktörleri ve risk belirlenmesinde kullanılan (FRS vb) yöntemlerden bağımsız prognostik değerinin olabileceği lehine idi. Yakın zamanlı yapılan 1293 hastanın yer aldığı, hastaların 4,3 yıl takip edildiği bir çalışmada CAC skorunun kardiyovasküler olay ön görücülüğünün ünivariable olarak ($p<0,0001$), multivariable olarak ($p=0,01$) olup, CAC skoru kardiyak risk faktörlerinde bağımsız olarak koroner olayları öngördüğü gösterildi(99). Farklı çalışmalardan CAC skorunun, koroner arter hastalığı yönünden aile öyküsünden, vücut kitle indeksinden CRP düzeyinden bağımsız olarak koroner olaylarla olan ilişkisi gösterildi(98–102–105).

FRS göre hasta gruplarında koroner arter kalsiyum skorunun kullanımı:

Bir çok çalışmada FRS ye göre düşük riskli popülasyonda CAC skorunun koroner olaylarla ilgili sonuçlarda olay öngörmede faydalı olmadığı gösterildi(104– 105). Buna ek olarak yakın zamanlı bilgiler CAC skorunun FRS göre orta riskli (10 yıllık olay risk %10-%20) hasta grubunda yararlı, artmış prognostik önemi olduğunu gösterdi(101– 104). Bu 4 rapordan elde edilen bilgilerde FRS göre orta riskli popülasyonda KAH'dan ölüm veya MI oranları; CAC skoruna göre sırasıyla ≤ 100 , 100–399, ≥ 400 , olay oranları %0,4 , %1,3 ,%2,4 olarak saptandı. Bu sonuçlardan yola çıkarak FRS göre orta riskli kişilerde CAC skoru >400 olması durumunda bu kişilerde görülebilecek koroner olay riski koroner arter hastalığı risk eşdeğeri (10 yıllık olay riski $>20\%$) olarak kabul edilebilir ve buna göre tedavileri düzenlenebilir.

Asemptomatik popülasyonun değerlendirilmesinde koroner arter kalsiyum skorunun kullanımında özet olarak

- Asemptomatik popülasyonda kardiyovasküler olay riskini belirlemede CAC skorunun kullanımı lehine kanıtlar artmıştır.
- Kardiyovasküler olayları öngörmede CAC skoru geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak yararlı olabileceği gösterilmiştir.
- FRS göre düşük riskli hasta grubunda CAC değerlendirilmenin klinik faydası gösterilememiştir. Yine FRS göre yüksek riskli hastalar NCEP III önerilerine göre zaten agresif ve yoğun tedavi düzenlendiğinden risk belirlemek için ek test(CAC skoru vb.) yapmaya gerek yoktur.

- FRS göre orta riskli ve CAC skoru >400 olan hastalar periferik arter hastalığı, diabet gibi koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilip medikal tedavisi buna göre düzenlenmelidir.
- Klinik olarak yüksek riskli asemptomatik hastalarda CAC skoru = 0 olması durumunda güvenle medikal tedaviyi dışlama veya sonlandırma için yeterli veri ve konsensus yoktur.

Tablo 2: Koroner Arter Kalsiyum Skorlamasının Klinik Olarak Yorumlanması

Kalsiyum skoru	Değerlendirme	Klinik önem	Tavsiyeler
Kalsifikasyon yok(0)	koroner arter hastalığı % 95 oranında ekarte edilebilir		
1-10	Minimal kalsifikasyon	Anlamli stenozun olduğu koroner arter hastalığı beklenmiyor(<%10)	Koruyucu tıp
11-100	Hafif derecede kalsifikasyon	Minimal veya orta derecede koroner arter stenozu olabilir	Risk faktörleri değerlendirilmeli
101-400	Orta derecede kalsifikasyon	Nonobstruktif KAH olasılığı yüksektir, anlamli stenozun olduğu koroner arter hastalığı olabilir	Muhtemel risk faktörleri tedavi edilmeli, stres testleri düşünölmeli
>400	Yaygın kalsifikasyon	Yüksek olasılıkla (>%90) en az bir koroner arterde anlamli stenoz vardır	İndüklenebilir iskemi için stres EKG testi, konvansiyonel koroner anjiyografi tetkiki?

2.3.5.1.2. Semptomatik Hastanın CAC Ölçümü İle Değerlendirilmesi

Semptomatik hastalarda obstrüktif koroner arter darlığını değerlendirmede non invaziv bir yöntem olarak CAC skoru kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla Guerci ve arkadaşları klinik olarak anjiyografi planlanan 290 hastanın alındığı bir çalışmada CAC skoru >80 olan hastalarda risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış KAH riski olduğunu, CAC >170 alındığında obstrüktif KAH ile risk faktörü sayısından bağımsız olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p<0,001$)(106). Yine Kennedy ve arkadaşları anjiyografi planlanan 368 hasta ile yaptığı bir çalışmanın multivaryant analizinde erkek cinsiyet ve CAC skorunun KAH varlığı ve yaygınlığı ile ilişkili olduğunu gösterdi(107). Yapılan bu çalışmalarda anjiyografik koroner arter hastalığının tanınmasında konvansiyonel risk faktörlerinden üstün olduğu gösterildi.

Yakın zamanlı koroner anjiyografi planlanan 1851 hastanın alındığı, çok merkezli bir çalışmada CAC skoru ile obstrüktif koroner arter darlığını öngörmeye sensitivitenin %95 spesifitenin %66 olarak gösterilmiştir. Burada CAC ve önemli KAH arasında ilişkiyi öngörmeye CAC skoru için 80 ve üzeri baz alınca sensitivite %79 olurken spesifitenin %72e yükseldiği saptandı. Bir başka geniş ölçekli 1764 hastanın alındığı çalışmada CAC skoru ile anjiyografik olarak obstrüktif KAH ile karşılaştırılmış. CAC skoru >100 olarak alındığı çalışmada sensitivite %95 spesifite %79 olarak tespit edildi(108). Geniş ölçekli bir diğer çalışmada 2115 ardışık semptomatik hastada koroner anjiyografi uygulanmış. Her hangi CAC skoru ile önemli KAH saptamada %99 sensitivite ,%28 spesifite saptanmıştı. Koroner kalsiyum skoru>100 alınca sensitivite %87 spesifite %79 yükselmişti(109).

Koroner arter hastalığını tanımasında kullanılan diğer tanı yöntemleri ile koroner arter kalsiyum skorunun karşılaştırılması:

Obstrüktif koroner arter hastalığını değerlendirmede egzersiz EKG testi:

Gianrossi ve arkadaşları egzersiz EKG ile obstrüktif KAH ilişkisini araştıran 24074 hastanın yer aldığı 1407 yayının analizinde, anjiyografi yapılan bu hastalarda eforlu EKG nin ortalama sensitivite %68 (%23–100), spesifite %77 (%17 -100) olarak saptanmıştı(110).

Obstrüktif koroner arter hastalığını değerlendirmede myokardial perfüzyon görüntüleme ve stres ekokardiyografi:

Fleischmann ve arkadaşları egzersiz ekokardiyografi ve egzersiz nükleer nükleer perfüzyon testleri kullanılarak önemli KAH tanısındaki performansları değerlendirilmiş. Egzersiz ekokardiyografi ile 24 çalışmada 2637 hastanın incelendiği multi analizde obstrüktif koroner darlığı saptamada sensitivite %85 spesifite %77 olarak saptandı. Yine egzersiz SPECT ile 27 çalışmada 3237 hastanın değerlendirildiği multianalizde sensitivite %87 ve spesite daha düşük olup %64 olarak saptandı(111). Shavelle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada göğüs ağrısı olan ve son üç ay içinde koroner anjiyografi yapılan 97 hastanın eforlu EKG, teknesyum stres testi ve fast CT koroner kalsiyum değerlendirildi. Obstrüktif KAH için relatif risk CAC skoru ile (4,5) treadmill EKG de (1,72) teknesyum stres ile (1,96) belirlendi. Obstrüktif KAH belirlemedeki doğruluğu sırasıyla (%80),(%71),(%74) olarak saptandı. Burada pozitif CAC skoru ile anormal treadmill EKG kombine edilmesi ile obstrüktif KAH saptamada spesifite %83 e çıkmıştır(112). Kajinami ve arkadaşları koroner anjiyografi yapılan 251 semptomatik hastada egzersiz EKG, talyum egzersiz sintigrafisi ve fast CT ile CAC skorunun karşılaştırıldığı çalışmanın sonucunda; sensitivite ve spesifite sırasıyla egzersiz EKG, talyum stres sintigrafisi ve CAC skoru için %74 - %73 ; %83 - %63, %77- %86 olarak saptandı(113). CAC ölçümünün myokard perfüzyon sintigrafisine tamamlayıcı olabileceği lehine bilgiler elde edilmektedir. He ve arkadaşları eşik fenomeni ile CAC skoru <100 olanlarda MPS ile myokard hipoperfüzyonunun olmadığı, CAC skoru >100 olanlarda anormal MPS sıklığı ciddi şekilde artış olmaktadır(114). Yakın zamanlı 1995 hastanın incelendiği çalışmada hastalarda MPS ve CAC skorları değerlendirilmiş. CAC skorunun MPS sonucunu öngörmeye güçlü prediktör değeri bulunmaktaydı. CAC skoru<100 olanlarda MPS pozitiflik oranı <%2 idi(115). CAC skoru akımı kısıtlayan KAH'nı saptamadaki yüksek sensitivitesi nedeniyle invaziv koroner anjiyografi veya stres nükleer görüntüleme öncesi hasta seçiminde kullanılabilir.

2.3.5.1.3. Semptomatik Hastada CAC Ölçümünün Diğer Kullanımları

CAC faydalı olduğu bir diğer alan iskemik KMP(kardiyomyopati), dilate KMP ayırımının yapılmasıdır. Geniş bir çalışmada kalp yetmezliği olan ve etyolojisi bilinmeyen 120 hastada CAC gösterilenlerde %99 sensitivite ile İKMP lehine idi(116). Bu yöntem ile kardiyomyopati etyolojisi belirlemede CAC ölçümü ECHO ve MPS'den daha doğru sonuçlar verdiği direk karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmiştir(107). Acil servise göğüs ağrısı şikâyeti ile gelen nonspesifik EKG'si olan hastaların yer aldığı üç çalışmada CAC skorunun bu hastaları hızlı ve efektif değerlendirmede tanı aracı olarak kullanılabilmesi öne sürüldü(108,109). Bu nisbeten düşük ölçekli (hasta sayısı 105–192 değişiyor) çalışmalarda CAC skorunun MI ve sonrasındaki koroner olay riski düşük hastayı tanımada %98–100 sensitivitesi gösterilmiş. Bu yüksek sensitivite ve yüksek negatif prediktif değeri olan test non diagnostik EKG ve negatif CAC skoru olan (CAC=0) hastaların erken taburculuğunu sağlayabileceği düşünülmüştür. Ancak bu amaçla daha geniş hasta grubu ile uzun süreli ve daha ciddi son noktalar (tüm nedenlere bağlı ölüm, MI vb) alınacak çalışmalar yapılmalıdır. Semptomatik hastada koroner arter kalsiyum skorunun klinik kullanımında özet olarak:

CAC ölçümünün eş zamanlı alınan medikal tedavi, egzersiz, bazal duvar hareket kusuru veya EKG anormalliğinden etkilenmemesi KAH değerlendirilmesinde BT ile CAC skoru kullanımının avantajıdır. CAC skoru <100 olanlarda tipik olarak düşük olasılıkla (<%2) anormal MPS saptanır ve koroner anjiyografi ile <%3 olasılıkla ciddi koroner arter darlığı (>%50 darlık) saptanır. Semptomatik hastada ölçülebilir CAC varlığının dışlanması invaziv girişimi ve hastane yatışını azaltabilir. Hızlı CT ile CAC varlığının gösterilmesi ciddi koroner arter darlığı (>%50 darlık) saptamada sensitivitesi %95–99 olarak saptandı, ancak spesifitesi sınırlıydı.7600 semptomatik hastanın incelenmesi sonucu CAC yokluğunun (CAC skoru=0) obstrüktif koroner arter hastalığını öngörmeye negatif prediktif değeri %96 -%100 saptandı. Direk karşılaştırılmalı çalışmalarda semptomatik hastalarda obstrüktif koroner arter darlığını öngörmeye nükleer egzersiz testi ile CAC skoru değerlendirilmesi ile benzer sonuçlar gösterildi. Egzersiz testleri ile hastalarda egzersiz kapasitesi ve prognoz ile ilgili bilgiler elde edilir. Bu nedenle anatomik testler (BT anjiyografi veya BT ile CAC skoru bakılması) fonksiyonel testlerin yapılamadığı durumlarda veya test sonuçlarının ortada olduğu durumlarda yapılmalıdır.

2.3.5.1.4 Ateroskleroz Regresyonu ve Progresyonun Değerlendirmede

Koroner BT

CAC progresyonu ile klinik kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki iyi anlaşılammıştır. Şuanki bulgularla CAC progresyonu en güçlü şekilde bazal CAC skoru ile ilişkili olup, standart kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi sınırlıdır(110,111). CAC skoru değişimi ile sonuçlarla ilişkiyi gösteren üç çalışma yayınlandı(112–114). Bunlar genel popülasyonda (115), DM popülasyonunda (116), statinlerle (117) çalışılmıştır.

Sonuç olarak;

- MI geçiren hastalarda olay gelişmeyen hastalara göre yıllık CAC artışı yaklaşık iki kat fazla olduğu gösterilmiş.
- CAC skoru progresyon gösterenlerde (yıllık >%15 artış) MI riski stabil olanlara göre rölaf olarak artmıştı.
- Tüm CAC skoru düzeylerindeki CAC skorunun artışı artmış kardiyak olay riski ile ilişkilidir(118). Ayrıca CAC skoru yüksek bile olsa stabil CAC varlığında kardiyovasküler olay riski azalmıştı.

Çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerini ve statinlerin CAC progresyonunu yavaşlattığı yönünde bilgiler mevcuttur. İki gözlemsel çalışmada statinler ile LDL düzeyinin azaltılmasının CAC progresyonunu azalttığı gösterilmişti(119-124). Daha sonra düzenlenen iki plasebo kontrollü çalışmanın sonuçları gözlemsel çalışmaların tersi yöndeydi(125-128). DM ve HT tedavisinin CAC progresyonu ile ilişkisi çalışılmamıştır. Hızlı CT ile CAC progresyonun farklı çekim dönemdeki sonuçları benzer doğrulukla değerlendirilebilmektedir. Ancak CAC regresyonunun klinik sonuçlarla ilişkisi açık değildir. Yine CAC progresyonunun standart risk azaltıcı tedavi ile modifikasyonu açık değildir. Kost etkinitesi ve artmış radyasyon mazurieti nedeniyle seri CT görüntüleme önerilmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Alımı

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine Ocak 2013 ve Haziran 2013 tarihleri arasında atipik angina şikayeti ile gelen yada kontrol amaçlı başvuran yaşları 40-60 arasında olan gönüllü 30 hasta, çalışmaya alındı. Kontrol grubumuz daha önceki yıllarda herhangi bir sebepten üniversite polikliniğine başvuran ve kalsiyum skoruna bakılmış 30 kişiden oluşmaktadır. Hastaların anamnez, rutin fizik muayene, boy ve vücut ağırlığı ölçümü, KB ölçümü, rutin biyokimyasal testler, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi tetkikleri yapıldı. Anamnezde aile HT ve KVH öyküsü sorgulandı. Kan basıncı ölçümü hastalar dinlendikten sonra her iki koldan ve 2 kez ölçülmüş ve ölçülen kan basıncı değeri >140/90 mmHg olan hastalar dışlanmıştır. Tipik stabil angina tarifleyen veya KAH düşündüren hastalarda çalışmaya alınmadı. Yapılan bu tetkiklerden sonra çalışmamıza uygun olan hastalara efor testi yapıldı. Efor testi esnasında sistolik basıncı erkeklerde 210mmHg üzerine, kadınlarda 190mmHg üzerine çıkanlar egzajere HT kabul edilip çalışmaya alındı ve bunlara üniversitemizde EBCT ile kalsiyum skoruna bakıldı. Efor testi sonucu iskemiyi düşündürecek bir bulgu saptanması durumunda hastalar çalışmaya alınmadı ve standard protokol ne ise medikal tedavisi ona göre düzenlendi ya da KAG ye alındı. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı olurları alınmıştır.

3.2. Dışlama kriterleri

DM olanlar, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, kanıtlanmış KAH olanlar, tipik angina tarifleyenler, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, anlamlı kalp kapak hastalığı ve atrial fibrilasyon gibi ritim bozukluğu olanlar, ciddi akciğer hastalığı olanlar, konjenital kalp hastalığı olanlar, istirahat HT olanlar, KKY, HKMP, kollajen doku hastalıkları, feokromasitoma, renal ve adrenal bez hastalıkları, efor testi pozitif yada iskemiyi düşündüren bulgular olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

Vivid S-7 Ekokardiyografi ile hastalara parasternal uzun-kısa aks, apikal 4-5 boşluk ve iki boşluktan ayrıntılı bir şekilde segmenter duvar hareket kusuru var mı diye araştırıldı. Kapak yapıları incelendi. EF na ve epikardiyal yağ dokusuna bakıldı.

Epikardiyal yağ kalınlığı her iki parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinden sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde ölçülmüştür (Şekil 10). Epikardiyal yağ kalınlığının oblik olarak ölçülmediğini garanti etmek için görüntüleme sınırlamaları kullanıldı. Ölçümler uzunlamasına ışıklı gösterge (cursor) oryantasyonu ile tüm ‘iki boyutlu’ görüntülerden elde edilen ‘mmode strip’ lerle de yapıldı. Herhangi bir bölgedeki maksimum değerler ölçüldü ve ortalama değerler dikkate alındı. Değişik görüntülerden alınan epikardiyal yağ kalınlığı ölçümlerinin güvenilirliği mükemmeldi. Epikardiyal yağ dokusu ekosuz veya çok büyükse hiperekoik alan olarak görünür. Epikardiyal yağın sağ ventrikülde ölçümünün tercih edilmesinin iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada epikardiyal yağ dokusunun net kalınlığının en fazla olduğunu farkına varılması; ikincisi, tüm açılardan uygun ışık göstergesi

(cursor beam) oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru epikardiyal yağ dokusu ölçümlerine imkân vermesidir. Eğer varsa; sağ ventrikül trabekulasının ve moderatör bantının hipertrofik olması epikardiyal yağ doku ölçümlerini etkilememektedir. Özetle, EF si düşük olanlar, herhangi bir segmenter duvar hareket kusuru olanlar ve orta dereceden fazla kapak bozukluğu olanlar çalışmadan dışlandı. Epikardiyal yağ dokusuna bakılma sebebi ise eksajere HT lu hastalarda bu parametreyi kontrol grubuna göre kıyaslayabilmek içindi.



Şekil 10:Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik görüntüsü.

3.4. Efor testi

Çalışmaya alınan hastalara kliniğimizde efor testi çekildi. Cihazımızda bulunan manşon hastanın koluna bağlandı. Efor testi esnasında tansiyon kayıtları ekrandan takip edildi. Efor testi pozitif çıkanlar veya yüksek riskli efor testi sonucu olanlar çalışmadan dışlandı ve ilgili protokol uygulandı. Çalışmamızda en önemli kısmı istirahat anında HT olmayanların efor testi esnasında sistolik basıncın erkeklerde 210mmHg,kadınlarda 190mmHg üzerine çıkmasıdır. Bu kriterlere uyan hastalar eksajere HT tanımına uyup çalışmaya alındı ve EBCT ile CCS bakıldı.

3.5. EBCT ile Kalsiyum Skoru

Aterosklerozun bir parçası olan koroner arteriyel kalsifikasyonun aterosklerotik damarlarda olduğu ve normal damarlarda olmadığı tespit edilmiştir (42–44). Arteriyel kalsifikasyon ile plak rüptürü arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir (45,46) ve vulnerable (hassas) plak ile bilinen bir ilişki tespit edilememiştir (47). Elektro beam bilgisayarlı tomografi (EBCT) ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi koroner arter kalsifikasyonunu (KAK) ölçümü için kullanılan primer tanı yöntemleridir. Her iki yöntem de kompleks X-ışını görüntüleme sistemleridir ve ince kesit BT görüntüleri elde eden,

artefaktları azaltan hızlı tarama yöntemlerini kullanır. Genellikle tüm kalbi içeren 30–40 ardışık aksiyal kesit elde edilir. Bir kalsiyum skorlama sistemi x-ışınını zayıflatma katsayısı baz alınarak kalsiyum birikim alanlarını tespit eder (12). KAK skoru ölçümünde tarama süresi 10– 15 saniye, tüm işlem ise (hazırlık, tarama, değerlendirme) 10–15 dk kadar sürer. EBCT son 20 yıldır kullanılan bir metoddur, ancak birçok merkezde bulunmamaktadır. ÇKBT ise daha hızlı, kolay ve bir çok merkezde bulunan bir metoddur. ÇKBT ile kalsiyum skor tetkiki koroner BT anjiografiden farklı olarak işlem daha kısa sürede (10–15 s) ve kontrast madde verilmeden yapılır. Hem EBCT ve ÇKBT'nin koroner kalsiyum yükünü tespit etmede benzer oldukları gösterilmiştir. Her iki metodla da koroner kalsiyum miktarını ölçmede agatston, volüm ve kitle skoru gibi farklı skorlama algoritmaları geliştirilmiştir. İlk olarak Agatston ve arkadaşları tarafından geliştirilen Agatston skoru metodu EBBT ile kalsiyum miktarını hesaplamada geleneksel metod olarak kabul edilmiştir(Tablo 2).

"Agatston" skorlamasına göre, birbirine komşu 2–3 pikselde, 1 mm²'den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 HU'dan fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak kabul edilmektedir . İnceleyici tarafından işaretlenen lezyonların alanı ve dansitesi cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmektedir. Her kalsifiye lezyon için kalsiyum skoru, lezyon alanı ile lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skorunun çarpılması sonucu hesaplanmaktadır. Lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skoru;

130-199 HU için 1,

200-299 için 2,

300-399 için 3,

≥400 için 4 olarak belirlenir .

Dört ana koroner arterin her biri için kalsiyum skoru saptanarak, o hasta için total kalsiyum skoru hesaplanmaktadır.

Bazı çalışmalarda kalsiyum miktarını ölçmede alternatif olarak kalsiyum volümü ve absöüt kalsiyum miktarı kullanılmıştır.

Asemptomatik hastalarda Agatston skoruna göre total kalsiyum skorunun yorumlanması için kılavuz şema geliştirilmiştir.

Son 5–10 yıl içinde hızlı BT yöntemleri ile asemptomatik hastalarda risk değerlendirmesi ve atipik şikâyetleri olan hastalarda koroner arter hastalığı varlığını tespit etmek amacıyla sıklıkla kullanılmıştır

3.6. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences(SPSS 17.0, Inc., Chicago, Illinois) programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal değişkenler aritmetik ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. Gruplararası karşılaştırmalarda ise independent sample t test kullanılmıştır. P değerinin <0.05 olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

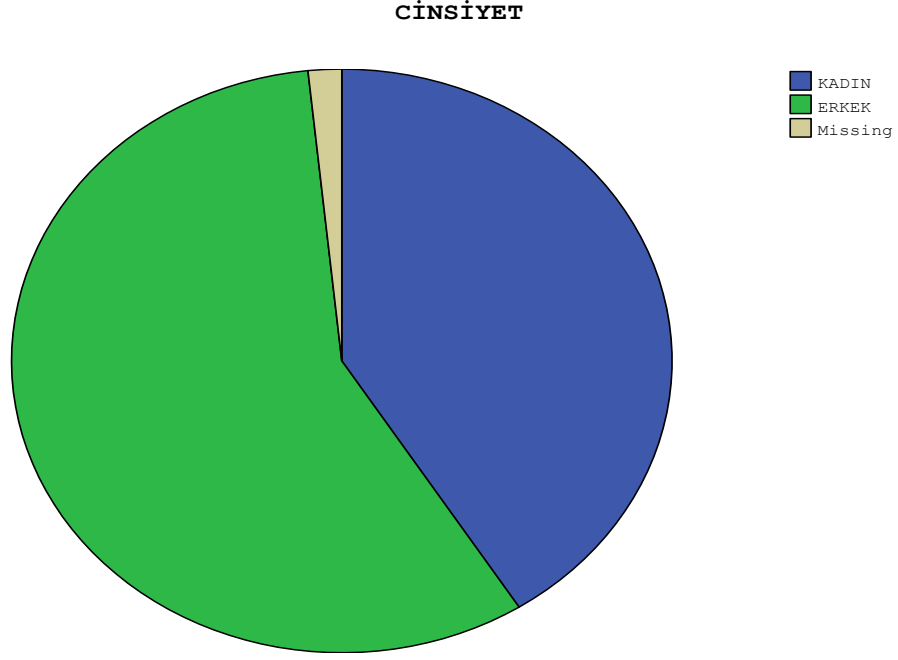
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Ocak 2013 ve Haziran 2013 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğinde değerlendirilen ve çalışmaya dâhil olma kriterlerine uyan ardışık 30 egzajere HT hastası ve 30 kontrol grubu çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 3’da belirtilmiştir.

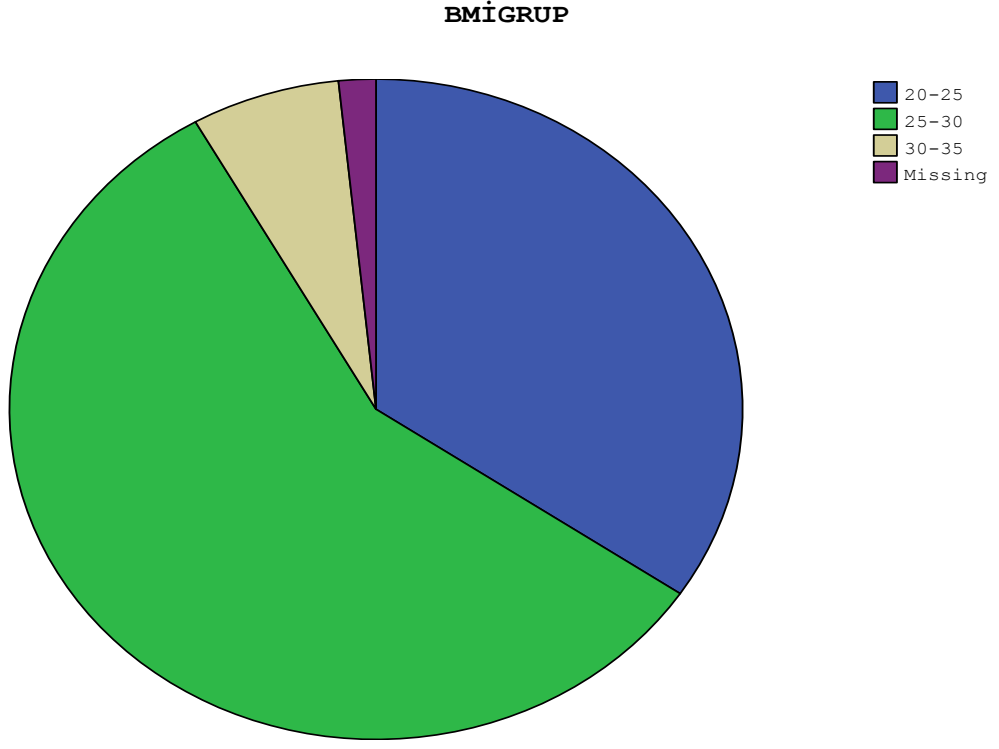
Tablo 3: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol Grubu	Egzajere HT
Hasta Sayısı	30	30
Yaş Ortalaması	51.38	
Kadın / Erkek	25/35	
BMI	20-25	21
	25-30	35
	30-35	4
Sigara	İçenler	30
	İçmeyenler	30
Ailede HT Öyküsü	Var	23
	Yok	37
Ailede KVH Öyküsü	Var	18
	Yok	42
LDL	<100	23
	100-130	20
	>130	17
Epikardiyal Yağ Dokusu	<3.8	34
	>3.8	26
Kalsiyum Skoru	0	28
	1	15
	2	13
	3	4

Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş ortalaması 51.38 yıl olup hastaların 25'i (%42) kadın, 35'i (%58) ise erkek idi. Aşağıda gösterilen şekil cinsiyet, BKİ, Kalsiyum skoru ve LDL oranlarını gösterilmektedir.(oranlar tablolarda belirtilmiştir) .

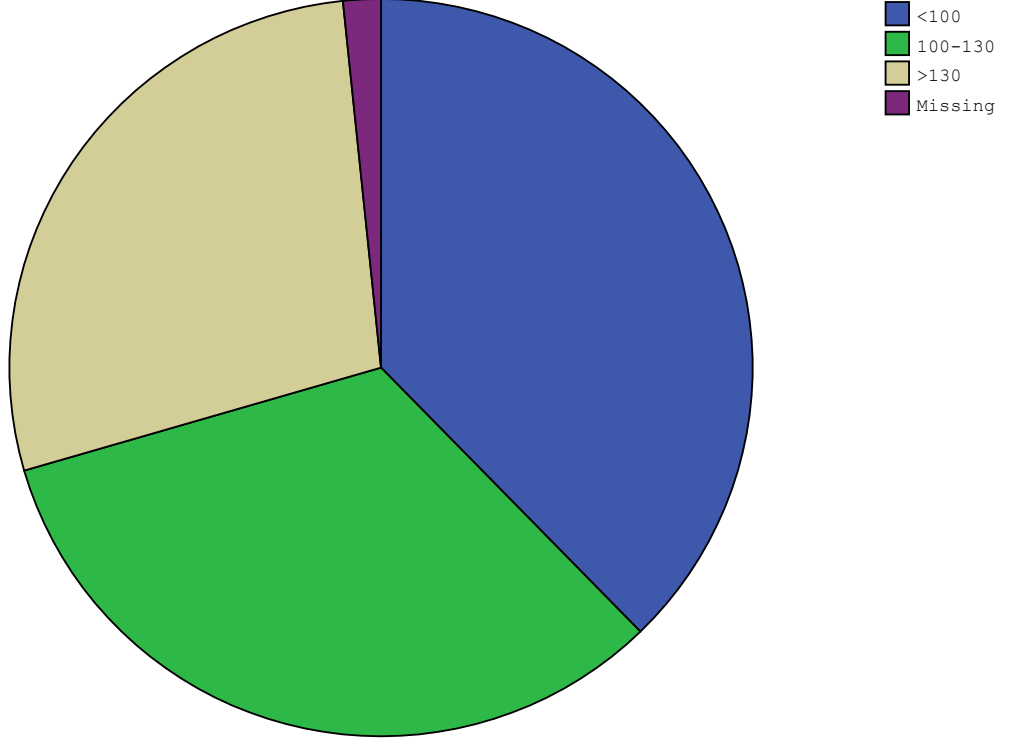


Şekil 11: Cinsiyet Oranlarının Dağılımı



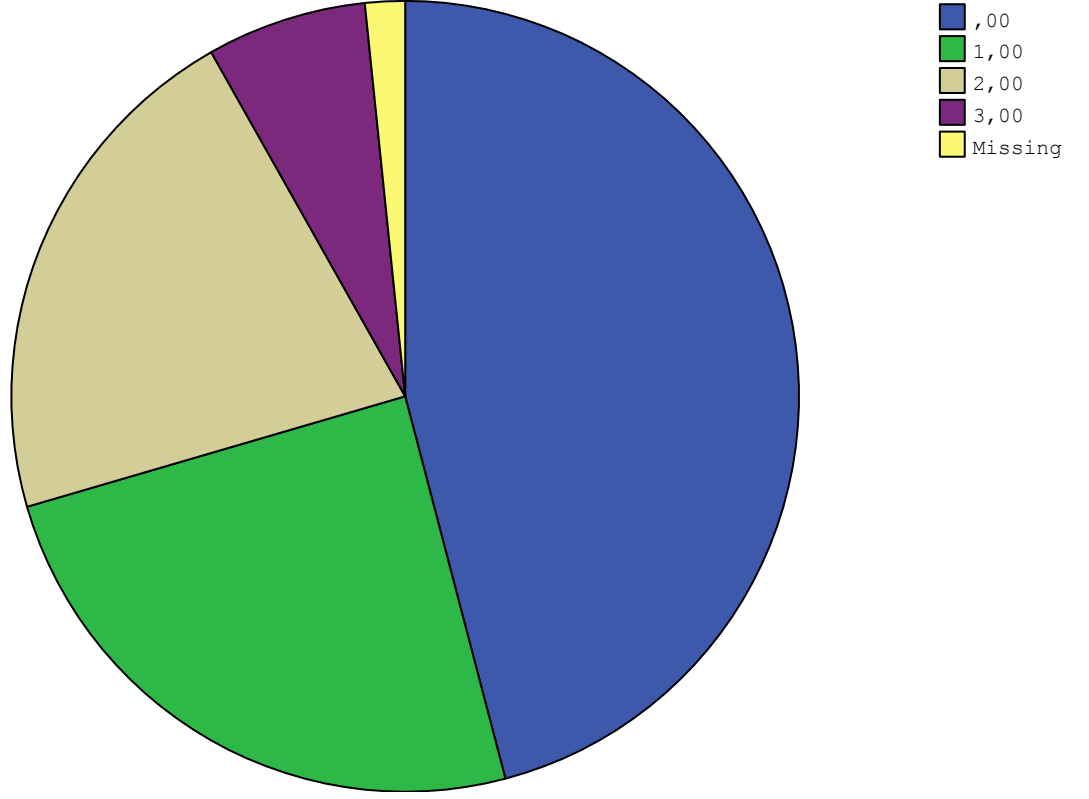
Şekil 12:BMİ Oranlarının Dağılımı

LDLGRUP



Şekil 13:LDL Oranlarının Dağılımı

KALSİYUMSKORU

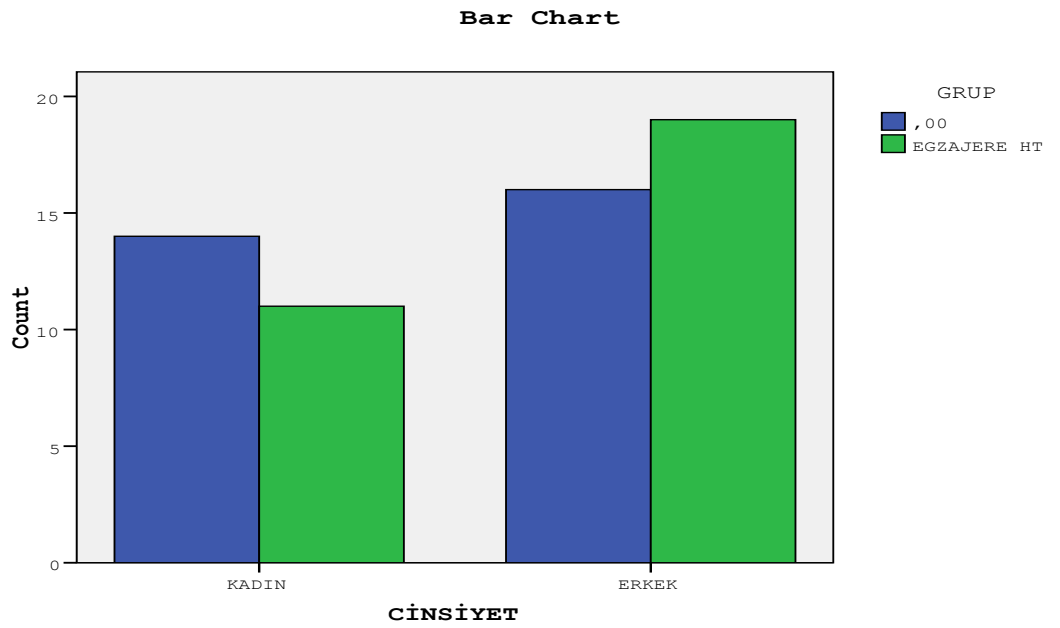


Şekil 14:Kalsiyum Skoru Sonuçlarının Dağılımı

Tablo: 4 Gruplar Arasındaki Kadın Erkek Oranları

Cinsiyet	Kontrol Grubu	Egzajere HT	Toplam
Kadın	14	11	25
Erkek	16	19	35

Bu tabloda iki grup arasındaki cinsiyet oranları belirlendi. Cinsiyet açısından iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

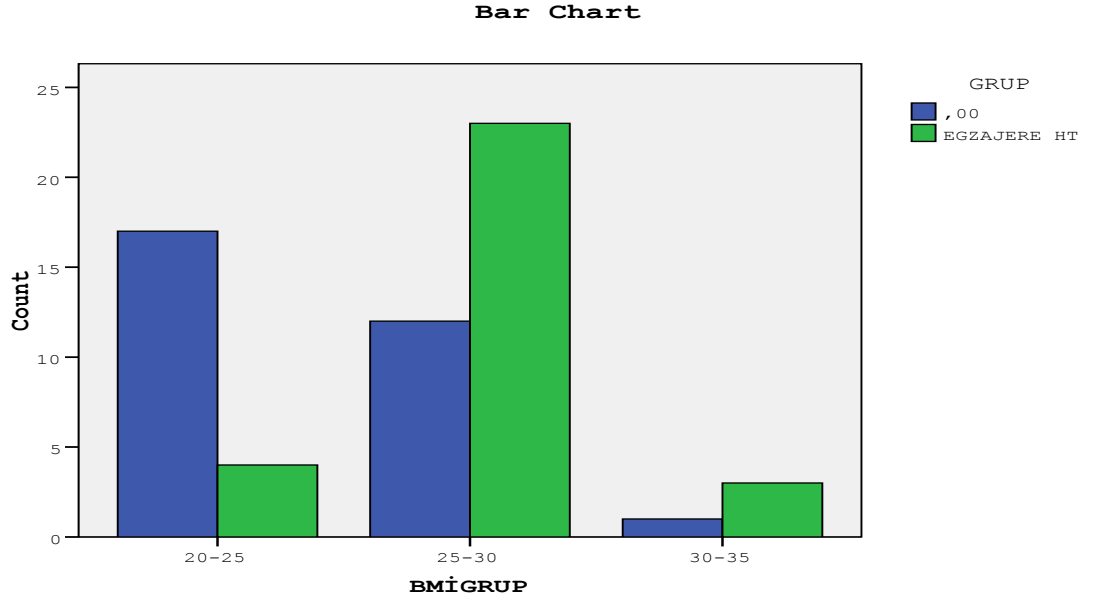


Şekil 15:Cinsiyet Oranları

Tablo: 5 Gruplar Arasındaki BMİ Oranları

BMI	Kontrol Grubu	Egzajere HT	Toplam
20-25	17	4	21
25-30	12	23	35
30-35	1	3	4

BMI değerleri 3 gruba alındı.20-25 ; 25-30; 30-35 olanlar şeklinde 3 gruba ayrıldı.Bu tabloda iki grup arasında BMI oranları karşılaştırıldı.Egzajere HT lu hastalarda BMI oranlarında anlamlı fark ortaya çıktı.($p<0.01$ 2.grup 25-30 arası değerler ortalaması)



şekil 16:BMI Oranları

Tablo: 6 Gruplar Arasındaki Sigara İçenler ve İçmeyenlerin Oranları

Sigara	Kontrol Grubu	Egzajere HT	Toplam
İçenler	15	15	30
İçmeyenler	15	15	30

İki grup arasında sigara kullanımı karşılaştırıldı ve anlamlı bir fark bulunamadı

Tablo: 7 Gruplar Arasındaki Ailede HT Öyküsü

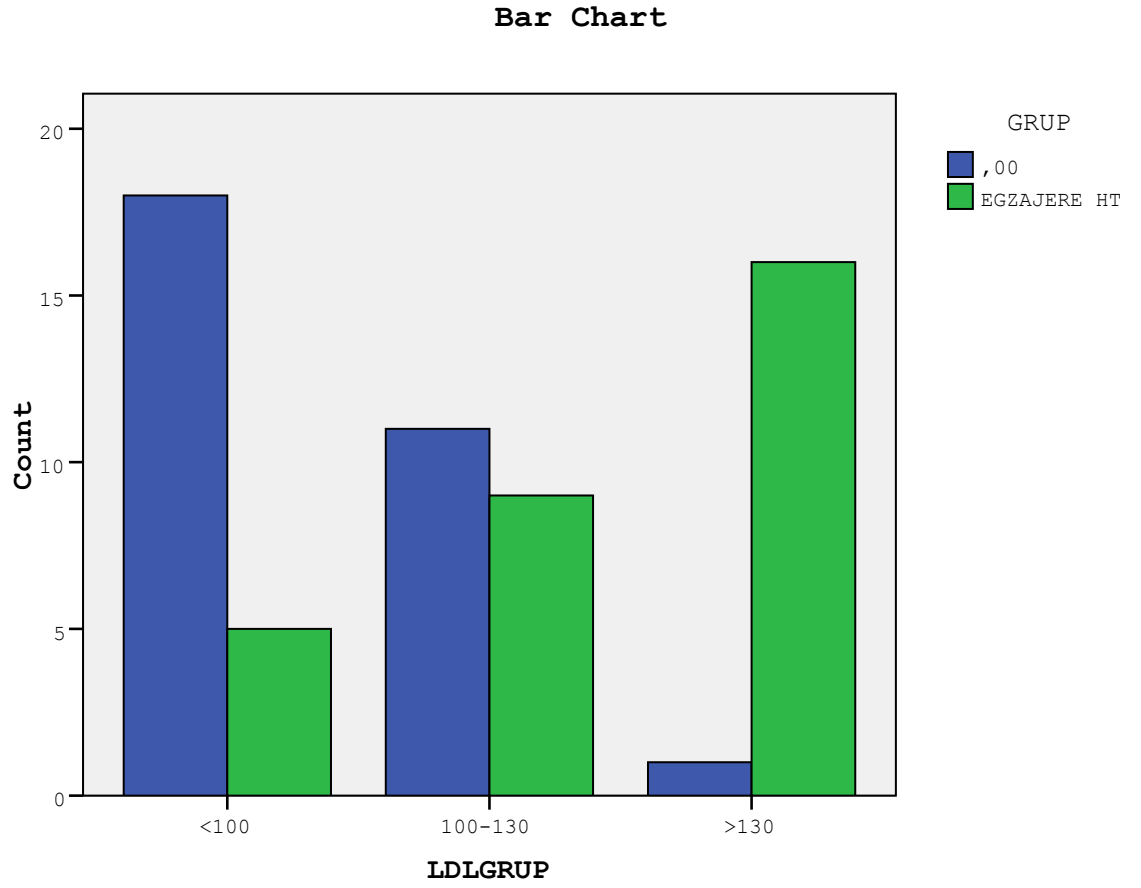
Ailede HT Öyküsü	Kontrol Grubu	Egzajere HT	Toplam
Var	10	13	23
Yok	20	17	37

Ailede HT öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo: 8 Gruplar Arasındaki LDL Oranları

LDL	Kontrol Grubu	Egzajere HT	Toplam
<100	18	5	23
100-130	11	9	20
>130	1	16	17

LDL değerleri 3 gruba ayrıldı(<100 ;100-130 ; >130).Egzajere HT lu hastalarda LDL değerinin >130 olan gruplar arasında anlamlı fark çıktı.



Şekil 17: LDL Oranları

Tablo: 9 Gruplar Arasındaki Ailede KVH Öyküsü

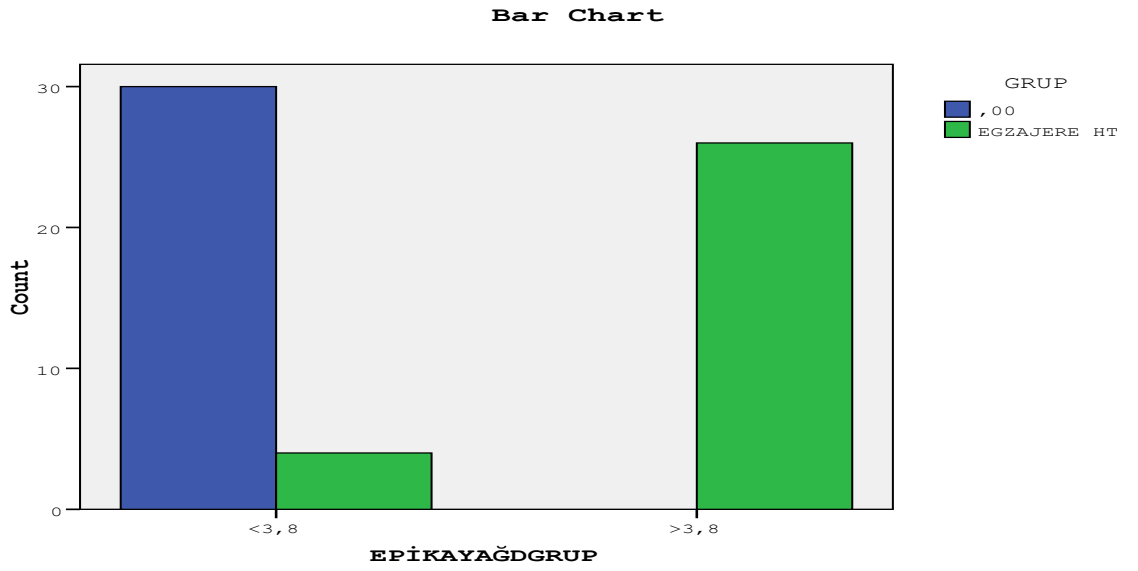
Ailede KVH Öyküsü	Kontrol Grubu	Egzajere HT	Toplam
Var	7	11	18
Yok	23	19	42

İki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo: 10 Gruplar Arasındaki Epikardiyal Yağ Dokusu Oranları

Epikardiyal Yağ Dokusu	Kontrol Grubu	Egzajere HT	Toplam
<3.8	30	4	34
>3.8	0	26	26

İki grup arasında epikardiyal yağ dokusu ölçümleri açısından anlamlı fark görüldü.

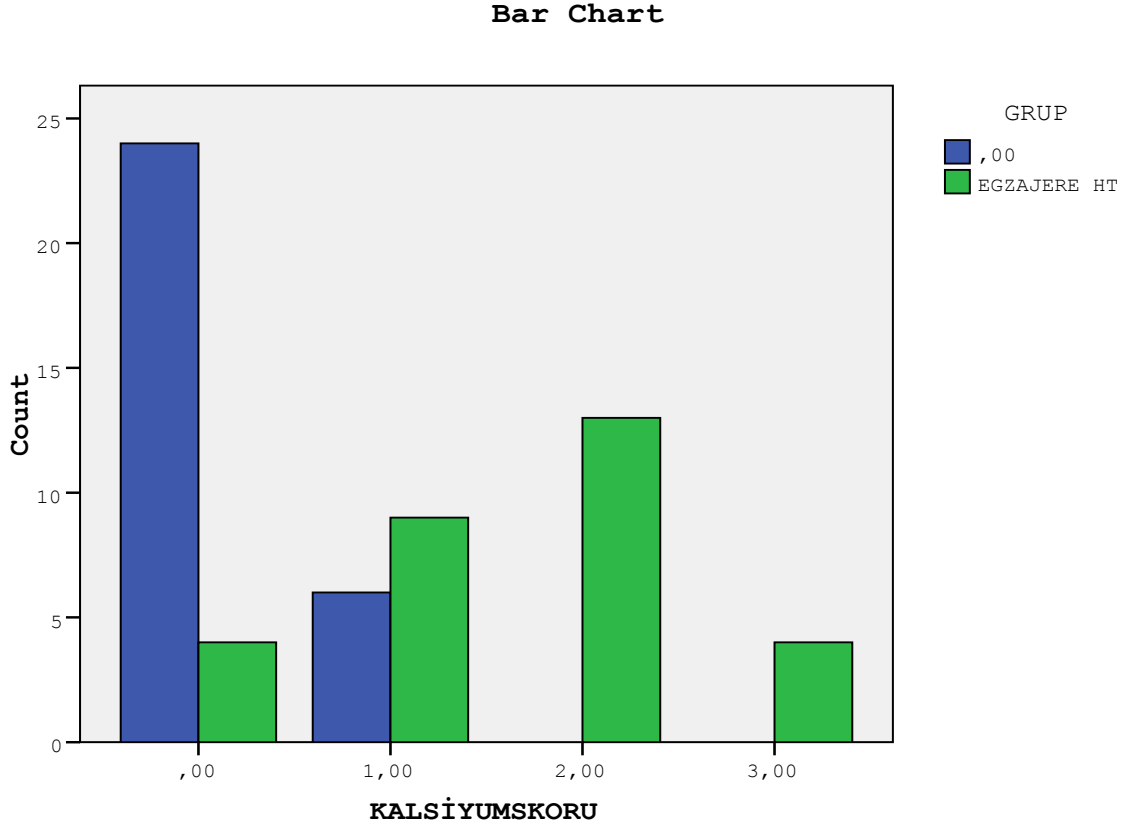


Şekil 18: Epikardiyal Yağ Dokusu Oranları

Tablo: 11 Gruplar Arasındaki Kalsiyum Skoru Oranları

Kalsiyum Skoru	Kontrol Grubu	Egzajere HT	Toplam
0	24	4	28
1	6	9	15
2	0	13	13
3	0	4	4

İki grup arasında Kalsiyum skoru açısından anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$).



Şekil 19:Kalsiyum Skoru Oranları

Kalsiyum Skoru ve LDL, egzajere HT'nin önemli risk faktörleridir. LDL değeri 100-130 arasındaki bireyler <100 grubundaki bireylere göre 8.083 kat daha fazla egzajere HT riski taşımaktadır. LDL değeri >130 bireyler ise <100 grubuna göre 9.236 kat daha fazla egzajere HT riski taşımaktadır

Bulgularımızı özetlemek gerekirse iki grub arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Ailede HT ve KVH öyküsünün egzajere HT üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı. Yine sigara kullanımının anlamlı bir etki bulunmadı.

BMI 25-30 arasında olan hastalarda egzajere HT anlamlı olarak daha fazla görülürken kontrol grubunda BMI 20-25 arasında anlamlı olarak daha fazla görüldü. Bu da bize egzajere HT lu hastalarda BMI 25 ve üzeri olanlarda anlamlı olarak daha fazla olarak görüldüğünü ve olası bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

LDL si 130 un üzerinde çıkanlarda yine egzajere HT anlamlı olarak daha fazla görüldü. LDL 100 ün altında olanlarda kontrol grubunda ciddi olarak anlamlı bulundu. LDL 130 un üzerinde olanlarda anlamlı olarak egzajere HT riski artmaktadır.

Epikardiyal yağ dokusu için sınır değeri 3,8 olarak alındı ve egzajere HT lu hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak bir fark bulundu. Egzajere HT li hastalarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı anlamlı olarak artmaktadır.

Kalsiyum skoru açısından değerlendirildiğinde ise egzajere HT li hastalarda CAS nin anlamlı olarak kontrol grubuna göre arttığı görüldü. Bu da bize egzajere HT lu hastalarda CAS skorunun anlamlı olarak yüksek geldiğini göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığının klinik prezentasyonlarının çoğunun daha önceden semptomatik olmayan popülasyonda meydana gelmesi, klasik risk faktörlerinin ve bu amaçla yapılan risk skalalarının risk belirlemede sınırlılıkları bu amaçla farklı tarama testlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. KAH varlığını ve şiddetini tespit etmede egzersiz stres EKG, myokard perfüzyon sintigrafisi, Dobutamin stres ekokardiografi gibi noninvaziv yöntemler kullanılmaktadır. Bu tanı araçlarının farklı klinik durumlardan etkilenmesi, her hastada uygulanamaması ve değişen sensitivite, spesifite değerleri nedeniyle semptomatik hastalarda sıklıkla koroner anjiyografi gibi invaziv yöntemlerin kullanımına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi uygulanan hastaların yaklaşık %25 in de koroner patoloji saptanmadığı, hastaların %66 sında girişim gerektirmeyen koroner arter hastalığı saptandığı gösterilmiştir (64). Bu amaçla daha kolay ulaşılabilir, non invaziv daha ekonomik, doğruluk ve duyarlılık oranı yüksek tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulması koroner kalsiyum skorunun bu alanda kullanıma girmesini sağlamıştır.

Klasik risk faktörleri ile KAH etyolojisi kısmen açıklanmaktadır (129). Ancak klasik risk faktörlerine göre düşük risk grubunda bulunan bireylerde de kardiyovasküler hastalık gelişebilmektedir. KAH olan bireylerin %19'unda hiçbir risk faktörü yokken, % 43'ünde bir risk faktörü ve sadece % 1'inde ise dört risk faktörü birlikte saptanmaktadır (130). Gerçekte KAH olan kişilerin klasik risk faktörlerine göre yapılan değerlendirmeye göre yaklaşık % 62'sinin düşük risk grubunda olması dikkat çekicidir. Framingham kalp çalışması, 26 yıllık takip sonunda, KAH olan bireylerin % 34'ünde toplam kolesterol düzeylerinin 200 mg/dL'nin altında olduğunu göstermektedir. Yani toplam kolesterol düzeyleri referans aralığında olan bireylerin üçte birinde KAH gelişmektedir (131). Bu nedenle klasik risk faktörleri ile açıklanamayan KAH varlığı yeni risk faktörleri araştırılmasını tetiklemektedir. Yeni risk faktörlerinin klasik risk faktörleri ile birlikte kullanımı, özellikle düşük ve orta riskli olarak belirtilen grubun gerçek risk düzeyinin saptanmasında önemli olacaktır. ACC/AHA 2010 yılında yayınladığı "Asemptomatik Erişkinlerde Kardiyovasküler Riskin Tayini" kılavuzunda global skorlama sistemleri ve

aile öyküsünün her hastada sorgulanması gerektiğini, orta risk grubundakilere CCAS tayini, düşük risk grubundan ise sadece 40 yaşın üzerindeki diyabetlilerde CCAS tayini yapılmasının akılcı olacağı söylenmiştir(132).

EBBT koroner arter kalsifikasyon miktarını ve tespitini yapan noninvaziv tanı yöntemleridir. Ancak kalsifikasyon her zaman aterosklerotik luminal daralmanın varlığıyla ve düzeyiyle korelasyon göstermez. EBBT ile CCAS yapılan bir çalışmada, aterosklerotik plak ile kalsiyum ilişkisinin korelasyon gösterdiğini otopsi serilerinde EBBT ve histopatoloji çalışmalarla göstermişlerdir. İnceledikleri 13 kalp ve 38 koroner arter otopsisinde toplam aterosklerotik plak yükünün toplam kalsiyum skoru ile ilişkili olduğunu, ancak toplam plak alanının kalsifiye plak alanına göre 5 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir(133).

Rumberger ve arkadaşları (134) çalışmalarında otopsi yapılmış kalplerin koroner arterlerindeki toplam kalsifiye plak alanını EBBT ile değerlendirmişler, plak varlığının ve alanının histopatolojik olarak tespiti ile karşılaştırmışlardır. Toplam koroner arter plak alanı ile koroner arter kalsifikasyonu arasında hem tek bir koroner arter düzeyinde hem de tüm kalp düzeyinde güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Lange ve arkadaşları yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı için yüksek risk taşıyan hasta grubunda kromozom 10 ve Kromozom 6 üzerinde bazı bölgelerin CCAS ölçümleri ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir(135).

Bizim çalışmamızda egzajere HT bir ana risk faktörü olarak alındı ve bu hasta popülasyonunda kalsiyum skorlarına bakıldı.

Egzajere HT lu hastaların ileride HT gelişmesi açısından yüksek riskli bir grup olarak daha önceki çalışmalarla gösterildi(136).

Çalışmamızda egzajere HT lu hastalarda bakılan CAS kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklılık gösterdiği saptandı. Özellikle egzajere HT lu grupta CAS yi 4(0-1-2-3; çalışmamızda kalsiyum skorları bu şekilde ayrılmıştır) gruba ayırdığımızda ağırlıklı olarak 2 ve 3 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 0 ve 1.grup bulundu. Bu da bize egzajere HT lu hastalarda CAS nin anlamlı olarak yüksek geldiğini gösterdi. Yapılan çalışmalarında CAS yükseldikçe KAH olma riski artmaktadır.) Buna ek olarak yakın zamanlı bilgiler CAC skorunun FRS göre orta riskli (10 yıllık olay risk %10-%20) hasta grubunda yararlı, artmış prognostik önemi olduğunu gösterdi(99-102). Bu 4 rapordan elde edilen bilgilerde FRS göre orta riskli popülasyonda KAH'dan ölüm veya MI oranları; CAC skoruna göre

sırasıyla ≤ 100 , 100–399, ≥ 400 , olay oranları %0,4 , %1,3 ,%2,4 olarak saptandı. Bu sonuçlardan yola çıkarak FRS göre orta riskli kişilerde CAC skoru >400 olması durumunda bu kişilerde görülebilecek koroner olay riski koroner arter hastalığı risk eşdeğeri (10 yıllık olay riski $>20\%$) olarak kabul edilebilir ve buna göre tedavileri düzenlenebilir. Ayrıca aterosklerotik yükü yansıttığından global olarak artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz(98).

Yine kesitsel olarak koroner kalsiyum miktarından ziyade koroner kalsiyum miktarındaki yıllık artış oranının($>15\%$) kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olabileceği yönünde yayınlar bulunmaktadır(123-124).

Bu sonuçlara göre kıyaslama yapmak gerekirse egzajere HT lu hastaların KAH açısından da risk taşıdığı görülmektedir.

Çalışmamızda egzajere HT olan hasta grubunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığının arttığı görüldü. Epikardiyal yağ dokusu hakkında belirli araştırmacı grupların yaptığı az sayıda çalışma bulunmasına rağmen, şimdiye kadar yayınlanmış olan kanıtlar; epikardiyal yağ dokusunun fonksiyonel yapısı ve anatomik komşuluğu nedeniyle kardiyak fonksiyonlarla alakalı olduğunu düşündürmektedir. Epikardiyal yağ dokusu, kardiyak fonksiyonları anlamlı derecede etkileyebilecek pek çok biyoaktif molekül üreten, metabolik olarak aktif endokrin bir salgı organdır. Komşu myokardiyum ile epikardiyal yağ dokusu arasındaki yakın anatomik ilişki sistemik kontrolü göz ardı etmemizi sağlayamasa da bu küçük yağ deposunun parakrin kontrol varlığını akla getirebilir(137).

Epikardiyal yağ dokusunun biyokimyasal aktif bir organ olmasının kalp üzerine etkileri araştırılmıştır. Görülmüştür ki; koroner arter hastalığı olan bireylerin epikardiyal yağ dokusunda belirgin bir inflamatuvar yanıt olduğu ve bu inflamatuvar yanıtın BMI ve DM'den bağımsız olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu lokal inflamatuvar yanıtın endotel üzerine olumsuz etkileri araştırılmış; ne plazma inflamatuvar yanıtla korelasyonu izlenmiş, ne de konvansiyonel antiiskemik tedavi ile bu yanıtın lokal olarak azaltıldığı gösterilebilmiştir. Bu bağlamda bir endokrin organ olarak tasvir edilen epikardiyal yağ dokusunun, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler olay gelişiminde aktif bir role sahip olduğu savunulmuştur. Görüldüğü gibi günümüzde, epikardiyal yağ dokusunun biyokimyasal lokal ve sistemik etkileri ile kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bununla birlikte epikardiyal yağ dokusunun tedaviye katkısından çok,

belirli kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonların bir prediktörü olup olamayacağı kanıtlanmaya çalışılmıştır.

Bu verilerden yola çıkılarak egzajere HT lu hastalarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arttığı tespit edildiğinden bu hastaların KAH yakalınma oranların yüksek olduğu düşünülebilir. Tabii bunu kanıtlayabilmek için uzun takipli bir çalışma yapılması gerekmektedir. Bu çalışmadan elde edilen verilerle böyle bir çalışmayı yapmak için bir temel oluşturabilir.

Birçok prospektif çalışma hem kadın hem erkek sigara içicilerinde myokard enfarktüsü, tekrarlayıcı kalp atakları, koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ani ölüm risklerinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Sigara içenlerde KAH insidansı 2-4 kat fazladır. KAH'dan ölüm riski günde içilen sigara, inhalasyon derinliği, sigaraya başlama yaşı ve içilen yıl sayısı ile ilişkilidir. Ayrıca sigara, KAH'nın hiperkolesterolemi ve diabet gibi diğer risk faktörlerini de büyük oranda etkilemektedir. Sigara akut ve kronik myokard değişikliklerine yol açar. Akut olarak sigara oksijen ihtiyacını arttırarak veya kan arzını azaltma yolu ile oksijen sunumunu azaltarak myokard iskemisine yol açar. Bu değişiklikler koroner arter spazmı ve/veya platelet agregasyonu ve adhezyonu ile sonuçlanabilir. Çalışmamızda bakılan verilerden sigaranın iki grub arasında hiçbir anlamlı fark bulunamadı. Burdan yola çıkarak sigara içmenin egzajere HT oluşumu üzerinde bir anlamı olmadığı söylenebilir. Yine bu hastalar alınırken hepsinden anamnez alındı. Ailede HT ve KVH öyküsü olanlarda egzajere HT görülme riskinde bir anlam bulunamadı. Her iki grub arasında istatistik olarak bir fark bulunmamıştı. Böylece ailede HT ve KVH varlığın egzajere HT üzerinde bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz.

Günümüzde, aterosklerotik kalp hastalıkları için risk faktörünü belirlemek amacıyla, tüm dünyada çalışmalar sürmektedir. Bu risk faktörleri arasında vücut kütle indeksi (BKİ), üzerinde önemle durulan bir ölçüttür(138,139). Vücut kitle indeksi, obezite ölçüsünü belirleyen, tıbbın pek çok alanında kullanılan bir indekstir ve birimi kilogram(kg)/metrekare(m²)'dir(140-142). Vücut kütle indeksi; 20 kg/m² altında ise kişinin düşük kilolu, 20 kg/m² ile 24.9 kg/m² arasında ise kişinin normal kilolu, 25 kg/m² ile 29.9 kg/m² arasında ise kişinin aşırı kilolu, 30 kg/m² ve üstünde ise kişinin obez olduğu anlamını taşır(143). Koroner arterlerde duvar kalsifikasyonu ile aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) arasında, güçlü bir paralellik bulunur.(144) Obezite, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Koroner arter hastalığı açısından 50 yaş altı obez

erkeklerin iki kat riske sahip olduğu, benzer yaş grubundaki obez kadınların ise 2.4 kat fazla riske sahip olduğu bildirilmiştir(145). Koroner arter kalsifikasyonunun miktarının ve dağılımının saptanması, kalsiyum skorlamasının yapılması, kardiyovasküler riski önceden belirlemede önemli bir parametredir. Toplum tabanlı yapılan birçok çalışmada, artmış vücut ağırlığı KAH açısından, orta derecede etkiye sahip bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Batı ülkelerinde KA hastalarında yapılan araştırmalarda kadınların yarısının, erkeklerin ise büyük çoğunluğunun aşırı kilo sınırının üzerinde olduğu bildirilmiştir(146). Bir başka çalışmada, obezitenin özellikle 50 yaşın altındaki kadınlarda KAH açısından, bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir(147). Asya pasifik bölgesinde yapılan çalışmalar; BKİ 18'den sonra kalp damar hastalığı riskinde ve KAH'de lineer bir artış olduğunu göstermiştir(148). Bazı çalışmalarda kadın bireylerin tam aksine erkek bireylerde, BKİ ile KAH arasında orta yaş grubunda yaşlı gruba göre daha güçlü bir birliktelik bulunmuştur(149). Diğer bir çalışmada ise; 70 yaş üstü erkeklerde artmış BKİ koroner risk faktörü olarak bulunurken, kadınlarda ise anlamlı bir risk olmadığı saptanmıştır(150). Türkiyede yapılan çalışmada kadın KA hastalarının ortalama VKİ'lerinin, erkeklere göre daha fazla olduğu bulunmuştur(151). Çalışmamızda BMİ'inde etkilerine bakıldı. Hastalar BMİ değerlerine göre gruplandırıldı. Her iki grupta(egzajere HT ve kontrol grubu)BMİ si 20-25 ; 25-30 ; 30-35 şeklinde ayrıldı.BMİ sınıfına göre baktığımızda 20-25 arası olanlar normal,25-30 arası olanlar fazla kilolu, 30-35 arası olanlar ise obez olarak değerlendirilmektedir.Çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre BMİ kontrol grubunda ağırlıklı olarak 20-25 arası olarak bulundu ve bunu egzajere HT li grup ile kıyaslandığında anlamlı olarak bulundu.Egzajere HT lu grupta ise BMİ oranı ağırlıklı olarak 25-30 arasında bulundu.İki grup arasında bu fark p değeri olarak anlamlı idi.Bu sonuçlara göre BMİ hafif kilolu olanlarda egzajere HT görülme riski daha fazladır.

Son yıllarda teknolojik gelişmeler, fiziksel aktivitenin azalması ve hayvansal ürün tüketimi artışı insanlar için hiperlipidemi riskini arttırmaktadır. Hiperlipidemi, lipid metabolizması bozukluğuna bağlı gelişmekte olup, plazma lipoprotein ve trigliserid düzeyinin yükselmesi olarak ifade edilmektedir. Yüksek seviyelerdeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, apoprotein B100, lipoprotein(a) ya da düşük seviyelerdeki yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve apoprotein A1 hiperlipidemi gelişimini arttıran faktörlerdir. Hiperlipidemi, damarların intima tabakası altında lipid birikimi sonucu, hücresel-humoral reaksiyonlara sebep olan ve ateroskleroz olarak adlandırılan vasküler

bozukluğa yol açmaktadır. Ateroskleroz ise, koroner kalp hastalığına (KKH)'a zemin hazırlayan faktörlerin başında gelmektedir. Kalp hastalıkları günümüzde ölüm nedenlerinin % 50'sini oluştururken, miyokard enfarktüsü geçirenlerin % 40'ının yaşamını yitirdiği de bilinmektedir (152). Kan kolesterol seviyeleri ile koroner arter hastalığı arasında lineer bir ilişki mevcuttur ve kolesterol seviyeleri değiştirilebilen risk faktörle-rindendir (153). Günümüzde kan kolesterol seviye-lerindeki azalmayla koroner kalp hastalığı riskinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Kan kolesterol seviyeleri; beslenme değişikliği, fiziksel aktivite ve ilaçlar ile düşürülebilir. Tedavi toplam kardiyovasküler riski azaltmayı amaçlamalıdır ve bir risk faktöründen ziyade birden fazla risk faktörünün düzeltilmeye çalışılması daha olumlu sonuçlar verecektir. Hem birincil hem de ikincil korumada LDL kolesterol seviyesini azaltmak ana hedef olmalıdır. Bazı hasta gruplarında LDL yüksekliği olmadan trigliserid yüksekliği gözlenebilir. Bu hasta gruplarında ise hedef trigliserid seviyelerini azaltıp HDL kolesterol seviyelerini yükseltmek olmalıdır. WOSCOPS çalışması verilerine göre kolesterol seviyelerindeki yükseklik ile yüksek riskli erkeklerin tedavisi sonrasında kalp krizi ve kalp hastalığına bağlı ölüm riskinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Randomize yapılan çift kör çalışmada bazal ortalama LDL seviyesi 193 mg/ dL olan 6600 sağlıklı bireye ortalama 5 yıl boyunca pravastatin (40 mg/gün) veya plasebo verilmiş ve ölümcül olmayan MI veya kalp hastalığına bağlı ölümlerin insidansında %31 azalma olduğu gösterilmiştir (154). Son zamanlarda yayınlanan verilere göre ek takip dönemindeki hastalarda sadece üçte birinin statin tedavisi almaya devam etme-sine rağmen, 10 senelik süreçten sonra da statin kullanan grupta daha düşük kardiyovasküler ölüm oranları gösterilmiştir (155). 2005 yılında yayınlanan TNT çalışması stabil koroner arter hastalarında yoğun lipid düşürücü tedavinin yararını göster-meyi hedeflemiş (155). Çalışma koroner arter hastalığı olan ve bazal LDL kolesterol seviyeler 130 mg/dL altında olan 10001 hastayı 10 mg/gün ve 80 mg/gün atorvastatine randomize etmiş. Yaklaşık 5 yıllık takip sonrasında 80 mg/gün atorvastatin alan grupta KAH nedeniyle ölüm, ölümcül olmayan MI, kardiyak arrestten sonra resusitasyon veya ölümcül ve ölümcül olmayan inmeden oluşan birincil birleşik sonlanım noktasında %22 göreceli risk azalması görülmüş. Şaşırtıcı şekilde iki grup arasında myalji ve rabdomyoliz oranları benzer bulunmuş (155). LDL değerlerin ne kadar önemli olduğu bu çalışmalarda gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda iki hasta grubumuz LDL değerlerine göre

gruplandırđık. LDL<100 olanlar, LDL 100-130 arasında olanlar ve LDL 130> üzerinde olanlar şeklinde 3 alt gruba ayrıldı.

Kontrol grubunda LDL< 100 olanlar anlamlı olarak daha fazla görüldü. Egzajere HT grubunda ise LDL>130 olanlar anlamlı olarak daha fazla görüldü. Yapılan istatıksel analizde (t testi ve pearson testine göre) . LDL değeri 100-130 arasındaki bireyler <100 grubundaki bireylere göre 8.083 kat daha fazla EGZ. HT riski taşımaktadır. LDL değeri >130 bireyler ise <100 grubuna göre 9.236 kat daha fazla EGZ. HT riski taşımaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda egzajere HT 'li hastalarda koroner kalsiyum skoru yüksek bulunmuş olup bu hastaların koroner arter hastalığına daha yatkın olduğu saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda kalsiyum skoru yüksek olanlarda bu durum ortaya konmuştur. Bizde egzajere HT lu hastalarda koroner kalsiyum skorun yüksekliğini ortaya koyduk. Yine egzajere HT lu hastalarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığının arttığını ortaya koyduk. Bu hastalarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0.05$).BMİ 25in üzerinde olanlarda egzajere HT daha sık görüldüğü ve bunu kontrol grubu ile kıyasladığımızda anlamlı bir fark bulundu. Son olarak LDL değerleri arasında bir kıyaslama yapıldı ve LDL değeri 130 un üzerine çıkanlarda egzajere HT görülme oranı belirgin şekilde görüldü. Yapılan t-testi ve pearson testi sonuçlarına göre LDL değeri 100-130 arasındaki bireyler LDL<100 grubundaki bireylere göre 8.083 kat daha fazla EGZ.HT riski taşımaktadır. LDL değeri >130 bireyler ise <100 grubuna göre 9.236 kat daha fazla EGZ.HT riski taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436–42
- 2) Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Apr;19(4):847–53
- 3) Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol.* 1998 Oct;9(5):471–4
- 4) Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation-specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum *Arterioscler Thromb.* 1994 Apr;14(4):605–16
- 5) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association *Circulation.* 1995 Sep 1;92(5):1355–74
- 6) Reckless J, Rubin EM, Verstuyft JB, Metcalfe JC, Grainger DJ. Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor-alpha is correlated with monocyte infiltration in mouse lipid lesions *Circulation.* 1999 May 4;99(17):2310–6
- 7) Witztum JL, Palinski W Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? *Clin Immunol.* 1999 Feb;90(2):153–6
- 8) Yokota T, Hansson GK Immunological mechanisms in atherosclerosis. *J Intern Med.* 1995 Dec;238(6):479–89
- 9) Gimbrone MA Jr, Nagel T, Topper JN Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology *J Clin Invest.* 1997 Dec 1;100(11 Suppl):S61–5
- 10) Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death *N Engl J Med.* 1984 May 3;310(18):1137–40
- 11) Davies MJ, Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis *Circulation.* 1996 Oct 15;94(8):2013–20
- 12) Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of

cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999 Sep 28;100(13):1481–92

13) Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9):3243–7

14) Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA*. 1999 Dec 8;282(22):2149–55

15) Böttcher M, Falk E Pathology of the coronary arteries in smokers and non-smokers. *J Cardiovasc Risk*. 1999 Oct;6(5):299–302.

16) Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. 1: *Am Heart J*. 1995 Sep;130(3 Pt 1):580–600

17) Roberts WC. Frequency of systemic hypertension in various cardiovascular diseases *Am J Cardiol*. 1987 Sep 18;60(9):1E-8E.

18) Falk E Cardiac causes of death in hypertension. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1989;196: 33–41

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

20) Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC Jr, Winston M, Zinberg S. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1751–5.

21) Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease *Lancet*. 1996 Apr 6;347(9006):949–50

22) Laakso M Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999 May;48(5):937–42

23) American Diabetes association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes:10–11 february 1998,*Diabetes Care* 1998;1551–9

24) Marso SP, Mak KH, Topol EJ Diabetes mellitus: biological determinants of atherosclerosis and restenosis. *Semin Interv Cardiol*. 1999 Sep;4(3):129–43.

- 25)** Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med.* 1997 May 1;336(18):1312–4.
- 26)** Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FMEffects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 1991 Oct 24;325(17):1196–204
- 27)** Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study *N Engl J Med.* 1998 Jun 4;338(23):1650–6.
- 28)** Denke MA, Grundy SM Hypercholesterolemia in elderly persons: resolving the treatment dilemma. *Ann Intern Med.* 1990 May 15;112(10):780–92.
- 29)** Rasheed Q, Nair R, Sheehan H, Hodgson JM Correlation of intracoronary ultrasound plaque characteristics in atherosclerotic coronary artery disease patients with clinical variables *Am J Cardiol.* 1994 Apr 15;73(11):753–8.
- 30)** Thadani U. Medical therapy of stable angina pectoris. *Medical therapy of stable angina pectoris.*
- 31)** Thadani U, Chohan A. Chronic stable angina pectoris. Strategies for effective drug therapy. *Postgrad Med.* 1995 Dec;98(6):175–6, 179–83
- 32)** Braundwald E,Sobel B. Coronary blood flow and myokardial iskemia. In Braundwald E,ed.heart diseas a textbook of cardiovasküler medicine, 1988:1191–221
- 33)** Asirvatham S, Sebastian C, Thadani U. Choosing the most appropriate treatment for stable angina. Safety considerations *Drug Saf.* 1998 Jul;19(1):23–44
- 34)** Thadani U. Treatment of stable angina *Curr Opin Cardiol.* 1999 Jul;14(4):349 58
- 35)** Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1989 Feb;79(2):287–91
- 36)** Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation.* 1997 Jul 1;96(1):345–54.
- 37)** Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Radionuclide Imaging)—developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology *J Nucl Cardiol.* 1995 Mar-Apr;2(2 Pt 1):172–92.

- 38)** Verani MS. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging *Curr Probl Cardiol.* 1993 Aug;18(8):481–525.
- 39)** Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; ACC; AHA; ASE. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 Oct;16(10):1091–110
- 40)** Fraker TD Jr, Fihn SD; 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee; American College of Cardiology; American Heart Association, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Williams SV et al. J Am Coll Cardiol. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. 2007 Dec 4;50(23):2264–74
- 41)** Ross R Atherosclerosis is an inflammatory disease *Am Heart J.* 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419–20
- 42)** Davies MJ Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation.* 1996 Oct 15;94(8):2013–20
- 43)** DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, Hinnen ML. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction *N Engl J Med.* 1986 Aug 14;315(7):417–23
- 44)** Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007 Jul;28(13):1598–660
- 45)** Davies MJ, Thomas AC, thrombosis and acute coronary arter lesions in sudden cardiac ischemic death *N.England J Med* 1984;310:1137–40
- 46)** DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction *N Engl J Med.* 1980 Oct 16;303(16):
- 47)** Andreotti F, Klufft C Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol Int.* 1991;8(5):336–51

- 48)** Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL et.al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):282–92
- 49)** Sones FMjr, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1962 Jul;31:735–8
- 50)** Amplatz K, Formanek G, Stanger P, Wilson W Mechanics of selective coronary artery catheterization via femoral approach. *Radiology*. 1967 Dec;89(6):1040–7
- 51)** Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology*. 1967 Nov;89(5):815–24
- 52)** Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1756–824
- 53)** Wilkins DT, Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R Coronary collateral circulation *N Engl J Med*. 1971 Aug 5;285(6):352–3.
- 54)** Heupler FA Jr. Syndrome of symptomatic coronary arterial spasm with nearly normal coronary arteriograms *Am J Cardiol*. 1980 Apr;45(4):873–81.
- 55)** Waters DD, Szlachcic J, Bonan R, Miller DD, Dauwe F, Theroux P Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease *Circulation*. 1983 Feb;67(2):310–5
- 56)** Kemp HG, Evans H, Elliott WC, Gorlin R Diagnostic accuracy of selective coronary cinearteriography *Circulation*. 1967 Oct;36(4):526–33
- 57)** Detre KM, Wright E, Murphy ML, Takaro T. Observer agreement in evaluating coronary angiograms. *Circulation*. 1975 Dec;52(6):979–86
- 58)** Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association *Circulation*. 1975 ;51(4 Suppl):5–40.

- 59)** Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings *Ann Intern Med.* 1979 Sep;91(3):350–6
- 60)** Roberts CS, Roberts WC. Cross-sectional area of the proximal portions of the three major epicardial coronary arteries in 98 necropsy patients with different coronary events. Relationship to heart weight, age and sex. *Circulation.* 1980 Nov;62(5):953–9
- 61)** Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation *Circulation.* 1977 Feb;55(2):329–37
- 62)** Davis K, Kennedy JW, Kemp HG Jr, Judkins MP, Gosselin AJ, Killip T. Complications of coronary arteriography from the Collaborative Study of Coronary Artery Surgery (CASS). *Circulation.* 1979 Jun;59(6):1105–12
- 63)** Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, Krone R, Pichard AD, Vetrovec GW, Noto TJ. Coronary arteriography 1984–1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989 May;17(1):5–10
- 64)** Papaconstantinou HD, Marshall AJ, Burrell CJ Diagnostic cardiac catheterisation in a hospital without on-site cardiac surgery. *Heart.* 1999 May;81(5):465–9
- 65)** Manghat NE, Morgan-Hughes GJ, Marshall AJ, Roobottom CA Multi-detector row computed tomography: imaging the coronary arteries. *Clin Radiol.* 2005 Sep;60(9):939–52
- 66)** Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J.* 1990 Mar 15;266(3):625–36
- 67)** Price PA Gla-containing proteins of bone *Connect Tissue Res.* 1989;21(1–4):51–7
- 68)** 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 the aorta. *J Clin Invest.* 1993 Dec;92(6):2814–20
- 69)** Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1994 Oct;94(4):1597–604
- 70)** Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1993 Oct;92(4):1686–96
- 71)** Doherty TM, Detrano RC. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int.* 1994 Mar;54(3):224–30

- 72)** Boström K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions *J Clin Invest*. 1993 Apr;91(4):1800–9
- 73)** Stary HC Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;421(4):277–90.
- 74)** Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355–74.
- 75)** Ross R. the pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s, *Nature* 1993;362:801 -9
- 76)** Detrano RC, Wong ND, French WJ, Tang W, Georgiou D, Young E, Brezden OS, Doherty T, Brundage BH Prevalence of fluoroscopic coronary calcific deposits in highrisk asymptomatic persons. *Am Heart J*. 1994 Jun;127(6):1526–32
- 77)** Goel M, Wong ND, Eisenberg H, Hagar J, Kelly K, Tobis JM. Risk factor correlates of coronary calcium as evaluated by ultrafast computed tomography *Am J Cardiol*. 1992 Oct 15;70(11):977–80
- 78)** Hoeg JM, Feuerstein IM, Tucker EE Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*. 1994 Jul;14(7):1066–74.
- 79)** Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA, Lauer RM. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study *J Am Coll Cardiol*. 1996 Feb;27(2):277–84.
- 80)** Timins ME, Pinski R, Sider L, Bear G The functional significance of calcification of coronary arteries as detected on CT. *J Thorac Imaging*. 1991 Dec;7(1):79–82
- 81)** Koh KK, Hwang HK, Kim PG, Lee SH, Cho SK, Kim SS, Han JJ, Lee YT, Park PW, Yoon DH. Isolated left main coronary ostial stenosis: intraoperative transesophageal echocardiography during surgical angioplasty. *Int J Cardiol*. 1994 Feb;43(2):202–6
- 82)** Fernandes F, Alam M, Smith S, Khaja F The role of transesophageal echocardiography in identifying anomalous coronary arteries. *Circulation*. 1993 Dec;88(6):2532–40
- 83)** Breen JF, Sheedy PF 2nd, Schwartz RS, Stanson AW, Kaufmann RB, Moll PP,

Rumberger JA. Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease. *Radiology*. 1992 Nov;185(2):435–9

84) Carr JJ, Crouse JR 3rd, Goff DC Jr, D'Agostino RB Jr, Peterson NP, Burke GL Evaluation of subsecond gated helical CT for quantification of coronary artery calcium and comparison with electron beam CT *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Apr;174(4):915–21

85) Becker CR, Jakobs TF, Aydemir S, Becker A, Knez A, Schoepf UJ, Bruening R, Haberl R, Reiser MF Helical and single-slice conventional CT versus electron beam CT for the quantification of coronary artery calcification *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Feb;174(2):543–7

86) Goldin JG, Yoon HC, Greaser LE 3rd, Heinze SB, McNitt-Gray MM, Brown MS, Sayre JW, Emerick AM, Aberle DR Spiral versus electron-beam CT for coronary artery calcium scoring *Radiology*. 2001 Oct;221(1):213–21

87) Stanford W, Thompson BH Imaging of coronary artery calcification. Its importance in assessing atherosclerotic disease *Radiol Clin North Am*. 1999 Mar;37(2):257–72

88) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827–32

89) Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M Jr Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol*. 1993 Aug 1;72(3):247–54

90) Raggi P, Cooil B, Callister TQ Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events *Am Heart J*. 2001 Mar;141(3):375–82

91) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837–47

92) Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall- Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE Project group Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987–1003

93) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 4;44(3):720–32

- 94)** Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure Hypertension. 2003 Dec;42(6):1206–52
- 95)** Neaton JD, Wentworth D Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med. 1992 Jan;152(1):56–64
- 96)** Heller RF, Chinn S, Pedoe HD, Rose G How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. Br Med J (Clin Res Ed). 1984 May 12;288(6428):1409–11
- 97)** Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. Circulation. 1995 Oct 15;92(8):2157–62
- 98)** Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective ArmyCoronary Calcium (PACC) Project J Am Coll Cardiol. 2005 Sep 6; 46(5):807–14
- 99)** Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2005 Jul 5;46(1):158–65
- 100)** Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA. 2004 Jan 14;291(2):210–5
- 101)** Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, Chomka EV, Liu K. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37- month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. Circulation. 2003 May 27;107(20):2571–6
- 102)** Vliementhart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, van Dijck W, van Rooij FJ, Witteman JC Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly Circulation. 2005 Jul 26;112(4):572–7
- 103)** LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, Barlow CE, Radford NB, Levine BD, Pipin JJ, Gibbons LW, Blair SN, Nichaman MZ. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women Am J Epidemiol. 2005 Sep 1;162(5):421–9

104) Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force

(ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jan 23;49(3):378–402

105) Park R, Detrano R, Xiang M, Fu P, Ibrahim Y, LaBree L, Azen S Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals *Circulation.* 2002 Oct 15;106(16):

106) Guerci AD, Spadaro LA, Goodman KJ, Lledo-Perez A, Newstein D, Lerner G, Arad Y. Comparison of electron beam computed tomography scanning and conventional riskfactor assessment for the prediction of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Sep;32(3):673–9.

107) Kennedy J, Shavelle R, Wang S, Budoff M, Detrano RC. Coronary calcium and standard risk factors in symptomatic patients referred for coronary angiography *Am Heart J.* 1998 Apr;135(4):696–702

108) Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, Berman D Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography *Circulation.* 2002 Apr 16;105(15):1791–6

109) Knez A, Becker CR, Leber A, Ohnesorge B, Becker A, White C, Haberl R, Reiser MF, Steinbeck G. Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses *Am J Cardiol.* 2001 Nov 15;88(10):1191–4.

110) Detrano R, Gianrossi R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, Froelicher V Exercise-induced ST segment depression in the diagnosis of multivessel coronary disease: a meta analysis *J Am Coll Cardiol.* 1989 Nov 15;14(6):1501–8

111) Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance *JAMA.* 1998 Sep 9;280(10):913–20

- 112)** Shavelle DM, Budoff MJ, LaMont DH, Shavelle RM, Kennedy JM, Brundage BH Exercise testing and electron beam computed tomography in the evaluation of coronary artery disease *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):32–8.
- 113)** Kajinami K, Seki H, Takekoshi N, Mabuchi H Noninvasive prediction of coronary atherosclerosis by quantification of coronary artery calcification using electron beam computed tomography: comparison with electrocardiographic and thallium exercise stress test results *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov 1;26(5):1209–21
- 114)** He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, Mahmarian JJ. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia *Circulation*. 2000 Jan 25;101(3):244–51
- 115)** Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda-Peats R, Dahlbeck J, Hayes SW, Friedman JD, Kang X, Polk D, Hachamovitch R, Shaw L, Rozanski A. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):923–30
- 116)** Budoff MJ, Jacob B, Rasouli ML, Yu D, Chang RS, Shavelle DM. Comparison of electron beam computed tomography and technetium stress testing in differentiating cause of dilated versus ischemic cardiomyopathy *J Comput Assist Tomogr*. 2005 Sep-Oct;29(5):699–703
- 117)** Le T, Ko JY, Kim HT, Akinwale P, Budoff MJ. Comparison of echocardiography and electron beam tomography in differentiating the etiology of heart failure *Clin Cardiol*. 2000 Jun;23(6):417–20
- 118)** Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jul;38(1):105–10
- 119)** Laudon DA, Vukov LF, Breen JF, Rumberger JA, Wollan PC, Sheedy PF 2nd Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department *Ann Emerg Med*. 1999 Jan;33(1):15–21
- 120)** Schmermund A, Baumgart D, Möhlenkamp S, Kriener P, Pump H, Grönemeyer D, Seibel R, Erbel R. Natural history and topographic pattern of progression of coronary calcification in symptomatic patients: An electron-beam CT study *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Mar;21(3):421–6
- 121)** Yoon HC, Emerick AM, Hill JA, Gjertson DW, Goldin JG Calcium begets calcium: progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects. *Radiology*. 2002 Jul;224(1):236–41
- 122)** Raggi P, Cooil B, Shaw LJ, Aboulhson J, Takasu J, Budoff M, Callister TQ Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003 Oct 1;92(7):827–9.

- 123)** Raggi P, Cooil B, Ratti C, Callister TQ, Budoff M Progression of coronary artery calcium and occurrence of myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus Hypertension. 2005 Jul;46(1):238–43
- 124)** Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Jul;24(7):1272–7
- 125)** Achenbach S, Daniel WG Imaging of coronary atherosclerosis using computed tomography: current status and future directions *Curr Atheroscler Rep.* 2004 May;6(3):213–8
- 126)** Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography *N Engl J Med.* 1998 Dec 31;339(27):1972–8
- 127)** Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jul 5;46(1):166–72
- 128)** Raggi P, Davidson M, Callister TQ, Welty FK, Bachmann GA, Hecht H, Rumberger JA Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). *Circulation.* 2005 Jul 26;112(4):563–71
- 129)** D’Agostino RB, Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743.
- 130)** Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003 ;290: 898-904
- 131)** Castelli WP. Lipids risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996;124(Suppl):S1-9.
- 132)** Philip Greenland, Joseph S. Alpert, George A. Beller, Emelia J. Benjamin, Matthew J. Budoff, Zahi A. Fayad, Elyse Foster, Mark. A. Hlatky, John McB. Hodgson, MD, Michael S. Lauer, Leslee J. Shaw, Sidney C. Smith Jr, MD, Allen J. Taylor, William S. Weintraub, Nanette K. Wenger, 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation.* 2010; 122: e584-e636
- 133)** Cerqueira MD. EBCT: Identifying the “Vulnerable Patient” CME. 51st Scientific Session of the American Collage of Cardiology Atlanta, Georgia.2002; (3): 17-20 (71)

- 134)**Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam tomography and coronary atherosclerotic plaque area: A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157-2162. (56)
- 135)**Leslie A. Lange, Ethan M. Lange, Lawrence F. Bielak, Carl D. Langefeld, Sharon L. Kardina, Patrick Royston, Stephen T. Turner, Patrick F. Sheedy, II, Eric Boerwinkle and Patricia A. Peyser, Autosomal Genome-Wide Scan for Coronary Artery Calcification Loci in Sibships at High Risk for Hypertension, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22; 418-23
- 136)** Kucukler N, Yalçın F, Abraham TP, Garcia MJ. *Cardiovasc Ultrasound.* 2011 Aug 16;9:22. doi: 10.1186/1476-7120-9-22. Review. PMID:21846346[PubMed - indexed for MEDLINE]
- 137)** Gialuca Iacobellis, Domenico Corradi and Arya M Sharma, epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with heart. *nature/clinical practice* (2005). 319. pp. 536-43
- 138)** Lamon-Fava S, Wilson PW, Schaefer EJ. Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1509-15.
- 139)** Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165-72.
- 140)** Dietz WH, Bellizzi MC. Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. *Am J Clin Nutr* 1999;70:123-5.
- 141)** Jones G, Scott FS. A cross-sectional study of smoking and bone mineral density in premenopausal parous women: effect of body mass index, breastfeeding, and sports participation. *J Bone Miner Res* 1999;14:1628-33.
- 142)** Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS, Ribak J. Body mass index is associated with differential seasonal change in ambulatory blood pressure levels. *Am J Hypertens* 1996;9:1179-85.
- 143)** Shikora SA, Saltzman E. Current treatment strategies hospital medicine 1998;34:41-9.
- 144)** Bolick LE, Blankenhorn DH. A quantitative study of coronary arterial calcification. *Am J Pathol* 1961;39:511-9.
- 145)** Soodini GR. Adiponectin and leptin in relation to insulin sensitivity. *Metab Syndr Relat Disord* 2004;2:114-23.
- 146)** Allen JK, Blumenthal RS. Risk factors in the offspring of women with premature coronary heart disease. *Am Heart J* 1998;135:428-34.

- 147)** Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
- 148)** Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, Gu DF, Woodward M; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol* 2004;33:751-8.
- 149)** Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280:1843-8.
- 150)** Seeman T, Mendes de Leon C, Berkman L, Ostfeld A. Risk factors for coronary heart disease among older men and women: a prospective study of community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 1993;138:1037-49.
- 151)** Çatalyürek H, Oto Ö, Örer A. Farklı hasta gruplarında vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması. *Turk Gogus Kalp Dama* 1999;7:71-4.
- 152)** Kayaalp O. Hipolipidemik İlaçlar: Kayaalp O, ed. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd Şti, 2000: 1. cilt, 8.baskı, 567-87.
- 153)** World Health Organization. Reducing risks, promoting healthy life. The world health report 2002.
- 154)** Streja L, Packard CJ, Shepherd J, Cobbe S, Ford I; WOS-COPS Group. Factors affecting low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol response to pravastatin in the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOS-COPS). *Am J Cardiol.* 2002; 90: 731-6.
- 155)** Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) Study. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1220-6.

8. ÖZGEÇMİŞ

23.02.1983 tarihinde Almanya'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimin bir kısmını Almanya'da aldım.1997 yılında Türkiye'ye kesin dönüş yaptık ve Lise öğrenimimi Özel Hatay Doğuş Lisesinde tamamladım. 2000 yılında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 6 yıl sonra Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2006 yılında Amasya'nın Gümüşhacıköy İlçesi'nin Gümüş Beldesi'nin Sağlık Ocağı'nda 2 yıl kadar Pratisyen Hekim olarak çalıştım. Temmuz 2009 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nda Asistan Doktor olarak göreve başlamış olup, halen görevime burada devam etmekteyim.

Dr. Tefvik Tansu Kesici