



T.C.

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**KORONER ARTER HASTALIĞI BELİRTİLERİ OLAN
POPULASYONDA ARKUAT ARTER KALSİFİKASYONU İLE
ANJİOGRAFİK SAPTANAN KORONER ARTER HASTALIĞI
SKORUNUN İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa ŞENGÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR

2015



T.C.

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

KORONER ARTER HASTALIĞI BELİRTİLERİ OLAN
POPULASYONDA ARKUAT ARTER KALSİFİKASYONU İLE
ANJİOGRAFİK SAPTANAN KORONER ARTER HASTALIĞI
SKORUNUN İLİŞKİLENDİRİLMESİ

Dr Mustafa ŞENGÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sefa KELEKÇİ

İZMİR

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, modern jinekolojik yöntemlerin kliniğimizde uygulanması hususundaki yoğun gayretleri ile mesleki gelişimimde her türlü desteğini bizden esirgemeyen, bilim adamı kimliği ile meslek hayatım boyunca örnek almaktan gurur duyacağım, tez çalışmamın tüm aşamalarında değerli bilgi ve zamanını benimle paylaşan, büyük bir özveriyle ve sabırla gerek asistanlığım gerek tez çalışmam süresince hoşgörülü yaklaşımıyla, fedakârlığıyla desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Ana Bilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sefa KELEKÇİ'ye,

Tezimin hazırlık aşamasındaki yardımları açısından; Dr.Nihan Kâhya EREN ve Dr Neşe EKİNCİ'ye,

Asistanlık sürem boyunca emekleri ve benimle paylaştıkları deneyimleri için; Doç. Dr. Ahmet Akın SİVASLIOĞLU ve Op. Dr. Mehmet Hakan YETİMALAR'a, Yrd. Doç. Dr. Serpil AYDOĞMUŞ, Doç. Dr. İncim BEZİRCİOĞLU, Op. Dr. Hüseyin AYDOĞMUŞ, Op Dr Emine DEMİREL, Op. Dr. Fatih DEMİR, Op. Dr. Kutlu KURT, Op. Dr. Servet GENÇDAL, Op. Dr. Selda UYSAL, Op. Dr. Havva SÜTÇÜ, Yrd. Doç. Dr. Burcu HARMANDAR KASAP, Op. Dr. Çağrı GÜVEN'e

Berber çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

İhtisas sürem boyunca yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen tüm hemşire, ebe ve personellerimize,

Zorlu eğitim ve mesleki hayatımda hiçbir zaman destek ve sevgilerini benden esirgemeyen, tüm yorgunluk ve kahrımı çeken hayatta sahip olduğum en değerli hazinelerim canım eşime ve kızıma

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım...

Dr Mustafa Şengül

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR DİZİN.....	iv
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. MATERYAL ve METOD.....	29
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ.....	57
7. KAYNAKLAR.....	58

TABLÖLAR

Tablo 1 : Olguların özellikleri.....	38
Tablo 2 : Anjiografi sonucuna göre arkuat arter kalsifikasyon varlığı oranları dağılımı.....	39
Tablo 3 : Anjiografi sonucuna göre arkuat arter kalsifikasyonu dağılımı	39
Tablo 4 : Olguların klinik özelliklerine göre arkuat arter kalsifikasyon varlığı oranları dağılımı	40
Tablo 5 : Anjiografi sonucu ve diğer özelliklerine göre fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyon oranları dağılımı.....	41
Tablo 6 : Anjiografi sonucu ve diğer özelliklerine göre diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyon oranları dağılımı	42
Tablo 7 : Olguların klinik özelliklerine göre arkuat arter kalsifikasyon varlığı oranları dağılımı	43
Tablo 8 : Arkuat arter kalsifikasyonu varlığına göre yaş, gravida, parite, son adet tarihi, RİA öyküsü, sigara adedi, OKS-HT-DM yılı ve BMI değerleri ortalama dağılımı	44
Tablo 9 : Fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu varlığına göre yaş, gravida, parite, son adet tarihi, RİA öyküsü, sigara adedi, OKS-HT-DM yılı ve BMI değerleri ortalama dağılımı	45
Tablo 10 : Diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonuna göre yaş, gravida, parite, son adet tarihi, RİA öyküsü, sigara adedi, OKS-HT-DM yılı ve BMI değerleri ortalama dağılımı	46
Tablo 11 : Arkuat arter kalsifikasyonuna göre yaş, gravida, parite, son adet tarihi, RİA öyküsü, sigara adedi, OKS-HT-DM yılı ve BMI değerleri ortalama dağılımı	47
Tablo 12 : Anjiografi sonucu ve diğer özelliklerine göre Fokal ve Diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyon oranları dağılımı	48

ŞEKİLLER

Şekil 1.Uterus anatomi	5
Şekil 2.Uterusun kanlanması	9
Şekil 3.Uterin arter	10
Şekil 4.Aterosklerotik plak evriminin şeması	15
Şekil 5.Normal bir arterin morfolojik yapısı	22
Şekil 6.Vasküler kalsifikasyonun patofizyolojik mekanizmaları.....	24
Şekil 7.Arkuat arter kalsifikasyonu olmayan transvajinal usg	30
Şekil 8.Fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu transvajinal usg.....	31
Şekil 9.Diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu transvajinal usg.....	31
Şekil 10. Hemotoksilen-eozin ile arkuat arterde Mönkeberg' in medial kalsifik sklerozu	32
Şekil 11. Elastik-van Gieson ile arkuat arterde Mönkeberg' in medial kalsifik sklerozu	33

KISALTMALAR DİZİNİ

KVH: Kardiavaskuler hastalık

USG: Ultrasonografi

KAH: Koroner arter hastalığı

M.Ö :Milattan önce

M.S: Milattan sonra

MI :myokard infarktusu

RI: Reid indeksi

CRP:C-Reaktif Protein

KVH : Kardio vasküler hastalık

MKP-1:Monosit kemoatraktan protein

MKSF:Makrofaj koloni uyarıcı faktör

HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL:düşük dansiteli lipoprotein

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

DM: Diyabetes mellitüs

HT: Hipertansiyon

TG:Trigliserid

PPAR-alfa:Peroksizom proliferatif aktive faktör alfa

hs-CRP :Yüksek sensitif C-reaktif protein

AKS :Akut koroner sendrom

SAB : Sistolik arter basıncı

DAB : Diastolik arter basıncı

VKİ :Vucut kitle indeksi

MGP :matriks G1a proteini

VK :Vasküler kalsifikasyonun

BT:Bilgisayaralı tomografi

OPN:Osteopontin

Ca: Kalsiyum

P:Fosfat

USG: Ultrasonografi

SAT: Son adet tarihi

RİA: Rahim içi araç

OKS. Oral kontrasepsiyon

ÖZET

KORONER ARTER HASTALIĞI BELİRTİLERİ OLAN POPULASYONDA ARKUAT ARTER KALSİFİKASYONU İLE ANJİOGRAFİK SAPTANAN KORONER ARTER HASTALIĞI SKORUNUN İLİŞKİLENDİRİLMESİ

GİRİŞ: Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) özellikle batı ülkelerinde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Koroner arter hastalarının %75' inin semptomu olmayan ve standart stres testleri sorunsuz tamamlamış, subklinik hastalığı olan asemptomatik hastalar olduğu tahmin edilmektedir. Koroner arter hastalığından ölen olguların %20' sinde koroner arter semptomları ilk ve son kez prezente olmuştur. Arteriyel kalsifikasyonlar genel olarak aterosklerotik hastalıkların bir göstergesi olarak dikkati çekmektedir ve bu nedenle gelecekteki kardiyovasküler olayların tahmini için bir belirteçtir.

Son yıllarda major aterosklerotik hastalık sürecini inceleyen non-invaziv görüntüleme teknolojilerindeki gelişmeler büyük ilgi görmektedir. Bu görüntüleme yöntemleri arasında ultrasonografi (USG) diğer yöntemlere nazaran ulaşım kolaylığı ve düşük maliyetli olması nedeniyle tercih sebebi olarak öne çıkmaktadır.

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı; koroner arter hastalığı belirtileri olan populasyonda transvajinal ultrasonografi ile tespit edilebilen arkuat arter kalsifikasyonu ile anjiyografik olarak tespit edilen koroner arter hastalığının ilişkilendirilmesidir.

MATERYAL VE METOD: Temmuz 2014– Temmuz 2015 tarihleri arasında yaşları 40 ile 81 arasında değişen koroner arter hastalığı açısından anjina pectorisi olan veya yapılan non invaziv testlerde kardiyak iskemiye düşündürülen bulgusu olan ve anjiyografi yapılması planlanan hastalar (n=70) çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastalarda anjiyografinin bir gün öncesinde transvajinal ultrasonografi ile uterusun longitudinal kesitinde arkuat arter kalsifikasyonu değerlendirildi ve veriler anjiyografi ile belirlenen koroner arter hastalığı ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Demografik verileri benzer olan gruplar arasında, anjiyografi sonucunda koroner arter hastalığı olmayan grup ile transvajinal ultrasonografi ile arkuat arter kalsifikasyonu olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0, 001). Transvajinal ultrasonografi ile tespit edilen, fokal yerleşimli ve diffüz periferik yerleşimli

arkuat arter kalsifikasyon varlığı ile anjiografi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,001$).

SONUÇ: Rutin jinekolojik muayene sırasında saptanan arkuat arter kalsifikasyonu, asemptomatik fakat ileride daha agresif tedavi gerektirebilecek riski yüksek kardiyovasküler hastalık açısından aday kadınlar için kayda değer bir bulgu olabilir. Kadınlarda yaygın olarak kullanılan transvajinal ultrasonografi ile tespit edilebilen arkuat arter kalsifikasyonu, ek radyasyona maruz kalmadan ve ek maliyet gerektirmeden, mevcut KVH risk sınıflandırma şemaları ötesinde artan prognostik değer olarak eklenebilir. Bu çalışma ile subklinik KVH tespiti için potansiyel yeni bir araç sunmuş oluyoruz. Fakat arkuat arter kalsifikasyonunun kardiyak hastalıklar açısından prediktif bir değer olup olmadığının tespiti için daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: Arkuat Arter, Arteriyel Kalsifikasyon, Aterosklerozis, Koroner Arter Hastalığı, Transvajinal Ultrasonografi

ABSTRACT

THE CORRELATION BETWEEN ARCUATE ARTERY CALCIFICATION AND ANGIOGRAPHIC DETECTED CORONARY ARTERY DISEASE SCORES IN POPULATION WITH SYMPTOMS OF CORONARY ARTERY DISEASE

BACKGROUND: Cardiovascular diseases (CVD) are the biggest cause of morbidity and mortality in Western countries. It is estimated that 75% of coronary patients are asymptomatic patients with subclinical disease who has no symptom and completed smoothly the standard stress tests. 20% of patients who died from coronary artery disease, was presented symptoms of coronary artery first and last time. Arterial calcification is noted as an indicator of overall atherosclerotic disease and therefore is a marker for the prediction of future cardiovascular events.

In recent years, the developments of non-invasive imaging technology which examine the major atherosclerotic disease processes are great interest. Between these imaging methods ultrasonography comes forward as preferable due to its accessibility and low cost compared to other methods.

AIM: The aim of this study is to associate ultrasonographic arcuate artery calcification and angiographic coronary artery disease in population with symptoms of coroner artery disease.

MATHERIAL AND METHODS: The patients between the age of 40-81 with angina pectoris or a finding which is suggestive for cardiac ischemia in noninvasive tests and scheduled for angiography (n = 70) between July 2014- July 2015 were included in the study. A day before the angiography all patients were evaluated with transvaginal ultrasonography for arcuate artery calcification in longitudinal section of uterus and data were compared with coronary artery disease defined by angiography.

RESULTS: Between the groups which demographic data were similar, we found statistically significant relationship between the group without coronary artery disease on angiography and without arcuate artery calcification with transvaginal ultrasound group ($p = 0, 001$). As determined by transvaginal ultrasound, between the presence of focal or diffuse peripheral

located arcuate artery calcification groups, the results of angiography was found statistically significant ($p = 0,001$).

CONCLUSION: Arcuate artery calcification detected during routine gynecological examination may be a significant finding for asymptomatic but candidate for high risk CVD and may require more aggressive treatment in the future. The arcuate artery calcification detected with transvaginal ultrasound which is commonly used in women, without additional radiation exposure and additional cost, it can be added to existing CVD risk stratification schemes as a incremental prognostic value. We are presenting a new potential tool for detection of subclinical CVD in this study. But there is need for further research to determine predictive value of the arcuate artery calcification in terms of cardiac diseases.

KEY WORDS: Arcuate artery, arterial calcification, atherosclerosis, coronary artery disease, transvaginal ultrasonography

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar özellikle batı ülkelerinde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. KVH sistemik arteriyel hastalıkla ilişkilidir. Arteriyal kalsifikasyonlar genel olarak aterosklerotik hastalıkların bir göstergesi olarak dikkati çekmektedir ve bu nedenle gelecekteki kardiyovasküler olayların tahmini için bir belirteçtir (1). Aterosklerozun klinik komplikasyonlarından myokard infarktusu (MI), inme, periferik arter hastalıkları mortalite ve morbiditenin dünyadaki en önemli sebebidir (2). Kardiyovasküler hastalıklar kadınlardaki başlıca ölüm nedenlerindedir (3). Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesinin yanı sıra toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibarıyla Koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ölümlerin tüm dünyadaki yıllık ölümlerin % 13.7'sinden sorumlu olduğu bilinmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde 2020 yılında koroner kalp hastalığının birinci, inmenin dördüncü sırada yer alacağı düşünülmektedir (5). KAH, son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi, bizim ülkemizde de mortalitenin ve morbiditenin başlıca nedeni olarak dikkati çekmektedir ve prevalansı giderek artmaktadır. Günümüzde Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' inde KAH mortalitesinde düşme olmasına karşın, bu hastalıktan ölenlerin mutlak sayısında bir azalma olmadığı görülmüştür(6).

Ülkemizde görülen yıllık ölümlerin %42'sinin koroner kalp hastalığına bağlı olduğu belirtilmiştir (7). Onat ve arkadaşlarının 1545 kişilik örneklem üzerinde yaptıkları bir çalışma ile ülkemizde yıllık tüm ölüm oranı bin erişkinde 10, 5 koroner mortalite binde 9, 8 olarak bulunmuştur. Ayrıca 45-74 yaş kesiminde toplam mortalite binde 9, 8; koroner arter hastalığından ölüm oranı binde 4, 6 olarak saptanmıştır (8).

Beklenen yaşam sürelerinin uzaması, yaşam tarzında olan değişiklikler ve tıp alanındaki teknolojik gelişmeler bu epidemiyolojik değişime yol açmıştır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEK HAREF) çalışması' na göre ise halkımızda yaklaşık olarak yılda toplam 230 bin yeni koroner olayın gerçekleştiği, yılda 160 bin erkek ile 120 bin

kadının öldüğü, koroner kökenli ölümün yaklaşık 66.000 erkek ile 61.000 kadında meydana geldiği tahmin edilmektedir (9).

Son yıllarda koroner arter hastalığının mortalitesi azalmasına rağmen asıl problem %30-50 oranında ani ve fatal sonuçlanan akut koroner sendromun olmasıdır (10). Koroner arter hastalarının %75'inin Koroner arter hastalığı semptomu olmayan ve standart stres testleri sorunsuz tamamlamış ve subklinik hastalığı olan asemptomatik koroner arter hastalar olduğu düşünülmektedir. Koroner arter hastalığından ölen olguların %20'sinde koroner arter semptomları ilk ve son kez prezente olmuştur(11). Bu yüzden akut MI ve serebrovasküler gibi vasküler komplikasyonlar gelişmeden yıllarca sessiz olarak ilerler. Avrupa ölüm istatistikleri neredeyse her dakikada bir kardiovasküler hastalıktan ölümün gerçekleştiğini bildirmektedir (12).

Ateroskleroz vücutta büyük arterleri etkileyen sistemik ve multifaktörel bir hastalıktır (13). Bu hastalığın oluşmasında başlıca iki ana neden bulunmaktadır; bozulmuş lipid birikimi dengesi ve damar duvarının kronik inflamasyondur (14). Bu ikisi birlikte aterosklerotik plakaların oluşmasına ve buna bağlı çeşitli kardiovasküler hastalıklar ve bunların komplikasyonlarının oluşmasına yol açar. Otopsi çalışmaları ateroskleroz gelişiminin çok erken yaşlarda başladığını göstermektedir (15, 16).

Son 40 yıl içerisinde batılı ülkelerde kardiovasküler hastalıktan ölüm oranları azalmış olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde prevalansı artmaktadır. Bu ülkelerin toplam kardiovasküler küresel yükün %80'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (17).

Aterosklerozun doğal süreci itibarıyla sessiz ilerleyişi nedeniyle bireyler için güvenilir risk hesaplama metodları geliştirilmelidir. Şu an (Framingham, PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study), ESC-SCORE (European Society of Cardiology-Systematic Coronary Risk Evaluation)) iyi ortaya konmuş klinik risk skor skalaları mevcuttur ve bu riskler arterial hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı ve prematür koroner arter hastalığı için aile öyküsüdür (18). Ancak bu risk faktörlerini popülasyona uyguladığında batılı ülkelerin popülasyonununun %40'ı orta risk grubunda yer almaktadır ve koruyucu önlemlerin kullanılmasının faydası olup olmadığı bilinmemektedir. Bu sebeple önleyici stratejiler ve tedavilere ihtiyaç vardır. Ek olarak bu stratejiler ve tedaviler ateroskleroz progresyonunu önleyici metodları desteklemelidir.

Aterosklerozu başlatan veya ilerlemesine neden olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Ancak bu geleneksel risk faktörleri iskemik semptomların ortaya çıkmasına

sebepe olan faktörleri açıklamada yetersiz kalmaktadır. Birçok hasta benzer oranda geleneksel risk faktörlerine sahip olmasına karşın hastalığın ciddiyeti ve seyri her hastada aynı olmamaktadır. Bundan dolayı geleneksel risk faktörleri dışında diğer yeni risk faktörlerinin (homosistein, lipoprotein a (Lp a), hemostatik veya trombojenik risk faktörleri, dolaşımdaki antioksidan düşüklüğü, v.b.) veya genetik mutasyonların önemi ön plana çıkmıştır(19).

Son yıllarda major aterosklerotik hastalık prosesini inceleyen non invaziv görüntüleme teknolojilerinde gelişmeler meydana gelmiştir. Bu görüntüleme yöntemleri arasından USG diğer yöntemlere nazaran ulaşım kolaylığı ve düşük maliyetli olması nedeniyle tercih sebebi olmaktadır (20).

Uterin arter kalsifikasyonu ilk defa 1967 de Camiel ve arkadaşları tarafından pelvik direk grafilerin çekimi esnasında tanımlanmıştır ve uterin arter kalsifikasyonun aterosklerotik hastalıkların bir göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir (21).

Dourer ve McAfee yaptıkları çalışmada; abdominal arter kalsifikasyonlarının özellikle diabetik hastalarda yaygın görüldüğünü bildirmiş, Fischer ve Hamm da uterin arterlerde kalsifikasyon gözlemlediklerini belirtmişlerdir (22,23).

Sonografide arkuat arter kalsifikasyonu saptanması oldukça önemlidir, çünkü arkuat arter kalsifikasyonu patolojik nedenlerle ortaya çıkan uterusun diğer kalsifikasyonlarından etkilenmeksizin sistemik ciddi bir hastalığın sonucu olarak ortaya çıkar (24).

Arkuat arter kalsifikasyonu, uterin arterin simetrik olması ve anotomik dağılımı sebebiyle uterin kalsifikasyon yapan diğer nedenlerden farklılık göstermektedir. Dejenere kalsifiye myom, kontrasepsiyon kalıntıları, residu fetal dokular, intrauterin araçlar ve pamuk çubuğu gibi yabancı cisimler uterin kalsifikasyon yapan diğer nedenlerdir (25, 26).

Abdomino pelvik arter kalsifikasyonları özellikle diabetes mellituslu hastalarda ateroskleroz ile bağlantılıdır. Hiperkalsemi, hipertansiyon ciddi renal yetmezlik uterin arter kalsifikasyonunun risk faktörü olarak belirtilmiştir (24).

Bu çalışmanın amacı; jinekolojik değerlendirmenin rutin bir parçası olan transvajinal ultrasonografi ile tespit edilebilen arkuat arter kalsifikasyonunun varlığı ile hastanın koroner arter hastalığı açısından riskinin önceden belirlenebilmesi ve arkuat arter kalsifikasyonunun kardiovasküler hastalıkların bir göstergesi olup olmadığının gösterilmesidir. Bu amaçla koroner arter hastalığı açısından anjina pectorisi olan veya yapılan non invaziv testlerde kardiyak iskemiye düşündürülen bulgusu olan ve anjiyografi yapılması planlanan hastalarda arkuat arter kalsifikasyon varlığını ve şiddetini değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

1.1. UTEURUSUN EMBRİYOLOJİSİ

Müllerian veya paramezonefrik kanallar insan embriyosunda gebeliğin yaklaşık 40'inci gününde ortaya çıkarlar. Başlangıçta kalınlaşmalar şeklinde gözlenirler, daha sonra mezonefrozun sefalik ucunda orta mezodermin lateral kenarındaki çölemik epitelde invajinasyonlar meydana gelir. Kanallar başlangıçta katı hücre kortları halindedir ve kaudale doğru mezonefrik kanallarla birlikte uzanırlar. İki müllerian kanal merkezi lümen meydana getirirler. Ürorektal septumla kaudalde birleşirler. Müllerian kanallar 63'üncü günde birleşip uterusu oluştururlar. Aralarında oluşan kontrüksiyonla korpus ve serviks bölünmeye başlarlar (27, 28) .

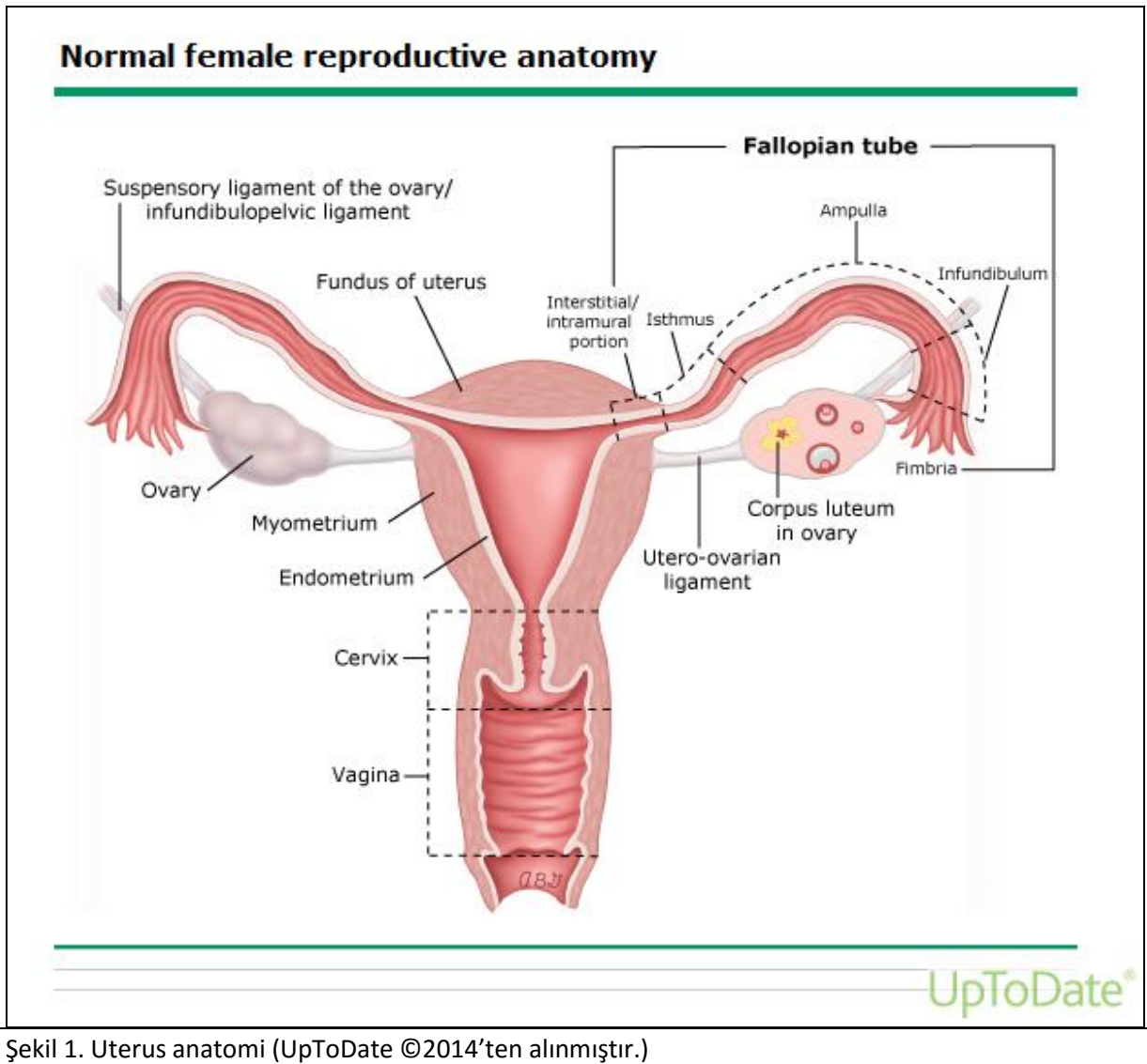
Korpus, mukoza (endometrium), kas (myometriyum) ve seroza katlarına hamileliğin 9'uncu haftasında differansiye olur ve bir hafta sonra endometriumda bezler meydana gelmeye başlar, intrauterin hayatın geri kalan kısmında hem endometrium hem myometriyum gelişmeye devam eder. Doğumda endometriumun görünümü annenin hormonal durumundan etkilenir, proliferatif ya da sekretuar olabilir. Yaklaşık doğumdan bir ay sonra bu fonksiyonel aktivite durur ve endometrium puberteye kadar atrofik olarak kalır(29, 30).

1.2. UTERUSUN ANATOMİSİ

M.Ö 2500 yıllarındaki papirüs yazmaları eski mısırlıların vagina ve uterus arasında ayırım yapabildiklerini göstermektedir. Herophilus M.Ö 4. yüzyılda uterusun farklı pozisyonlarını tarif etmiştir. Efesli Soranus (M.S 93-133 yıllarında) kadavralarda yapmış olduğu multipl diseksiyonlar sonucu uterusu doğru olarak tarif etmiştir. Uterus pelvis boşluğunda, mesane arkasında, rektumun önünde ve vaginanın üzerinde yer alan kas dokusu ağırlıklı bir organdır. Uterus boyutları yaş ve hormonal duruma göre farklılık gösterir. Uterus, armut şeklinde tanımlanmaktadır. İki birbirine eşit olmayan ana kısmı vardır. Üçgeni andıran üst kısmı korpus, vajinaya doğru giren alt silindirik kısım serviks, internal servikal os ve

endometrial kavite arasında kalan kısım isthmus olarak adlandırılır (31). Yenidoğanda, maternal ve plasental östrojen uyarısına bağlı olarak çocukluk dönemine göre uterus daha büyük olup, yapılan ultrasonografik çalışmalarda yenidoğanda uterusun uzunluğu yaklaşık 4, 6 cm. olarak bildirilmiştir (32). Yaşamın ilk aylarında uterus uzunluğu 2,5 cm.ye regrese olup, puberteye doğru tekrar artış gösterir (33, 34).

Erişkin nulliplarlarda 6-8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2, 5 cm kalınlığında olup 50-70 gram ağırlığındadır. Doğum yapmışlarda ise bu ölçülerde biraz artış görülür. Multipar kadınlarda uterusun uzunluğu 9-10 cm ve ağırlığı 80 gram ve üstündedir (31). Uterus anatomik olarak fundus, korpus, isthmus ve serviks olmak üzere dört bölümde incelenir (35, 36).



Şekil 1. Uterus anatomisi (UpToDate ©2014'ten alınmıştır.)

Fundus, uterusun en üst kısmı olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyenin üzerinde kalan bölümüdür. Korpus, uterusun esas parçası olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyeden istmusa kadar uzanır. İstmus 0,5 cm uzunlukta olup serviks ile korpus arasında kalan bölümdür. Serviks, vagina ön duvarında sonlanan uterusun en alt parçasıdır.

Serviks, vagina duvarının altında kalan portio vaginalis ve vagina duvarının üzerinde kalan portio supravaginalis olarak iki bölüme ayrılır (37). Uterus içindeki boşluk kavum uteri adını alır. Boşluk koronal kesitte üçgen, sagittal kesitte ise bir yarık şeklindedir. Kavum uteri yukarıda tuba uterinalar aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla da vaginaya açılır. Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vaginaya açılan kısmı ise eksternal os adını alır. Uterus, önde uterovesikal çıkmazla mesaneyle, arkada ise Douglas çıkmazı ile ileum veya kolon ile komşuluk gösterir. Yanlarda ligamentum latum, uterin arter, uterin ven ve ureterler ile komşuluk yapar (38).

Uterusu yerinde tutan beş adet bağ bulunmaktadır. Ligamentum latum uteri (broad ligament) uterusu çepeçevre saran peritondan oluşup uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayıp parietal periton ile devam eder. Periton ile diafragma pelvis arasında bağ dokusunun doldurduğu parametrium bulunur. Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri) uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majusun subkutan dokusuna karışır. Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı) serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın bir fibromüsküler yoğunluğudur. Ligamentum uterosakrale serviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında uzanan iki fibromüsküler dokudur. Ligamentum puboservikale uterusu alttan destekler. Uterus iki taraflı olarak internal iliak arterlerden gelen uterin arterlerle beslenir. Uterin arter vaginal arter ile anastomoz yapan desenden ve ovarian arter ile anastomoz yapan asendan dallarına ayrılır. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliak vene dökülür. Fundusun lenfatikleri ovarian arter boyunca giderek birinci lumbal vertebra hizasında paraaortik nodüllere dökülür. Korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodüllerine dökülür. Bazı lenf damarları da ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek inguinal süperfisyel lenf nodüllerine dökülür (39). Uterusun sempatik lifleri T12 ve L1'den, parasempatik lifleri de S2, S3 ve S4'den gelir.

1.3. UTERUSUN HİSTOLOJİSİ

Korpus uteri histolojik olarak üç tabakadan oluşur. Sırasıyla içten dışa doğru;

1) Endometrium: Stratum basale ve endometrial glandların bulunduğu stratum fonksiyonaleden oluşur.

2) Myometrium: Düz kas liflerinden, kan ve lenf damarlarından oluşur. Myometriumun 1/3 iç tabakası olan subendometrial tabaka, endometriumun stratum basale tabakasına paralel yerleşimli yoğun düz kas liflerinden oluşurken, kan ve lenf damarlarından zengin dış tabakada ise rastgele yerleşmiş daha gevşek düz kas lifleri bulunmaktadır (40).

3) Seroza: Korpus uteriye ön ve arkadan, serviks uteriye ise sadece arkadan saran periton yaprağıdır. Serviks uteri histolojik olarak içte tek katlı silialı kolumnar epitelden oluşan endoserviksden ve bunun dışında fibröz ve mürsküler komponentleri bulunan servikal stromadan oluşur.

1.4. UTERUSUN KAN DAMARLARI

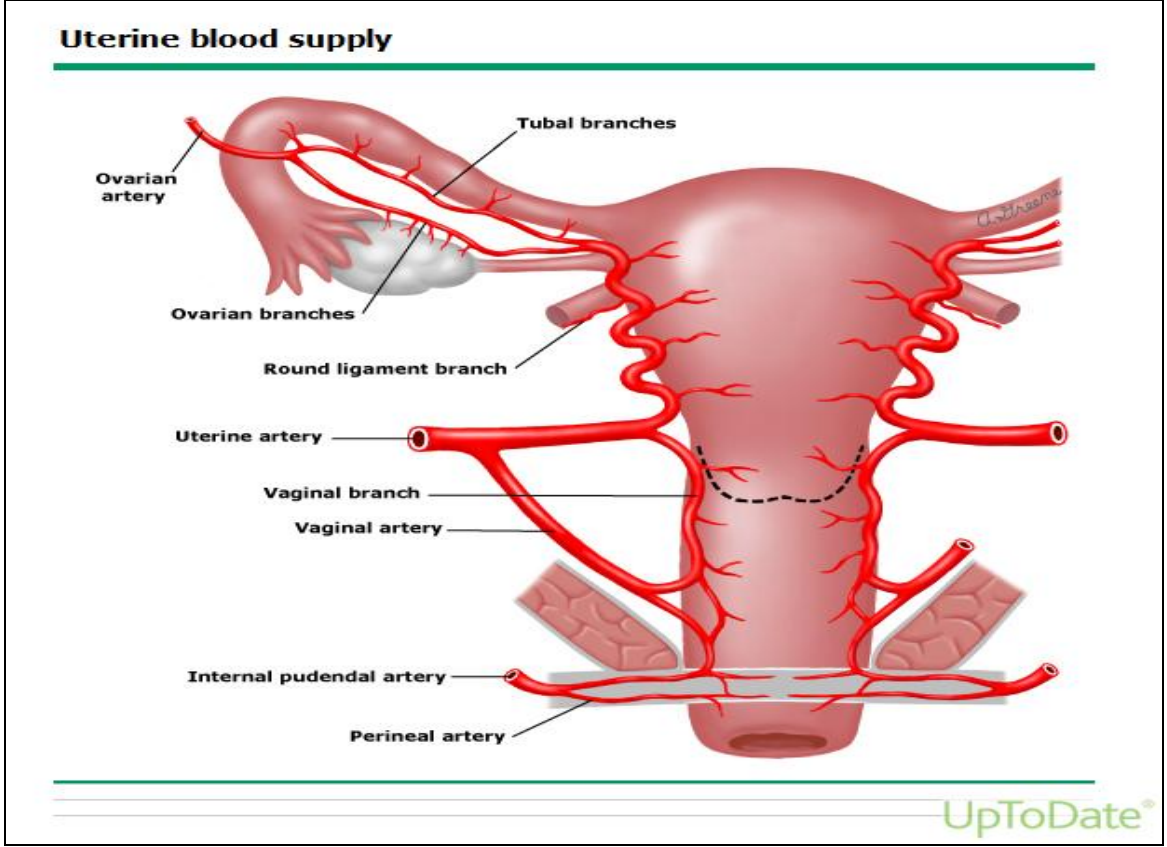
1.4.1. Uterusun Arterleri

Uterusun kanlanması temel olarak uterin ve ovaryan arterlerden sağlanır. Uterin arter, daha önce hipogastrik arter olarak adlandırılan internal iliak arterin ana dalıdır ve broad ligamentin tabanından girer ve uterusun yanına doğru medial olarak yol alır. Uterin arter serviksin supravajinal kısmının hemen yanında iki ana dala ayrılır. Küçük olan servikovajinal arter serviksin alt kısmı ile vajinanın üst kısmını kanlandırır. Ana dal birden yukarı döner ve oldukça kıvrımlı bir damar olarak uterus kenarları boyunca uzanır. Bu sırada önemli büyüklükte bir dal, serviksin üst kısmına ulaşır ve sayısız başka dallar uterus gövdesini penetre ederler. Uterin arterin ana dalı fallop tüblerine ulaşmadan önce üç uç dala ayrılır. Uterin arterin ovaryan dalı, ovaryan arterin terminal dalı ile anastomoz yapar; tubal dal mezosalpinks 'e doğru gider ve fallop tüpünün bir kısmını kanlandırırken, fundal dal uterusun üst kısmının çoğunu besler.

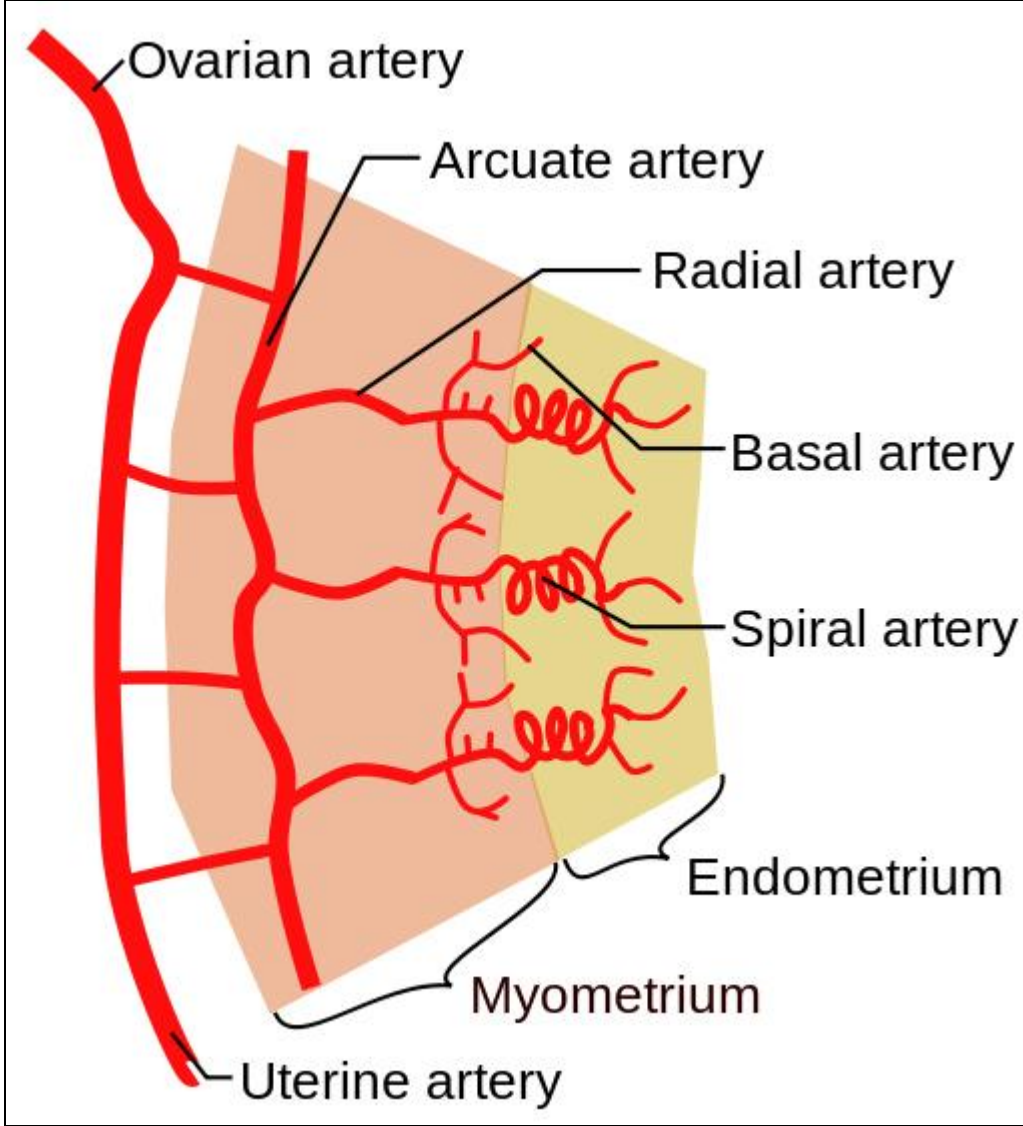
Uterin arter, serviksin yaklaşık 2 cm yanında ureteri çaprazlayarak üzerinden geçer. Bu noktada uterin arter ve venin uretere yakınlığı cerrahi açıdan oldukça önemlidir. Uterusun her iki tarafında arterler arasında birçok ek bağlantı vardır (31). Hipogastrik arterin terminal bir dalı olan uterin arter çıkış noktasından sonra aşağı ve mediale doğru yönelmekte ve

serviks yakınında üreter ile çaprazlaşmaktadır. Çaprazlaşmadan sonra uterusun lateral kenarında parametrium içerisinde tek başına yukarı doğru seyretmekte ve uterin yüzeye iki taraflı olarak lateral dallarını vermektedir. Yukarıda mesometrium içerisinde ana aksesuar kan desteğini sağlayan ovaryal arterler ile anastomoz oluşturmaktadır. Uterin arterler uterus içerisinde fundus üzerinde bir dizi dallanmalar vermektedir ve karşı taraftaki damarlar ile birleşerek krusiat anastomozları oluşturmaktadır. Arkuat arterlerin dalları myometriumu dik açı ile penetre etmekte, endometriumda basiler ve spiral arterioller olarak sonlanmaktadırlar. Spiral arterioller tortüöz bir yapıdadır bunun nedeni endometriumun kalınlaşması değil ontojenik olarak bir organa arteriyel kan desteği sağlayan damarların büyüklük ve pozisyon olarak değişkenlik göstermesidir. Bundan dolayı spiral arterioller plesanta için yeterli ana kan desteğini sağlayabilmektedirler. Diğer yönden endometriumun venleri bir dizi küçük sinüsoidden oluşmaktadır ve bunlar myometriumdaki daha büyük sinüsoidler ile ve sonrasında uterus içerisindeki daha büyük venler ile birleşmektedir.

Serviksin ana arter desteği sağ ve sol uterin arterin servikal dallarından gelmektedir ve serviks çevresinde bir ağ oluşturarak önde ve arkada orta hatta azygos arterini oluşturmaktadırlar. Bu arterler ve vajinal arterler ön duvarın her iki yanında anastomoz oluşturarak gerekli kan akımını sağlamaktadırlar. Oysaki posterior duvarda sağ ve sol hemoroidal arterler ile anastomoz oluşturulmaktadır ve bu anastomoz rektum ve vajinanın posterior duvarının kan desteğini sağlamaktadır.



Şekil 2. Uterusun kanlanması (UpToDate ©2014'ten alınmıştır.)



Şekil 3. Uterin arter (UpToDate ©2014'ten alınmıştır.)

1.4.2. Uterusun Venleri

Venler pleksus yapısındadırlar ve uterin vene oradan da hipogastrik vene drene olmaktadır. Burada round ligamana eşlik eden venler ile ovaryan venler ve epigastrik venler arasında bağlantılar bulunmaktadır (41).

2. TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ

Daha önceki konvansiyonel transabdominal sonografiyle kıyasladığımızda, yüksek frekanslı (5-7, 5mHz) transvajinal transduserlerin gelişimi sayesinde, incelenen pelvik organların anatomi ve patolojilerinde rezolüsyon artmıştır. Bu avantaj özellikle şişman hastalarda ve retrofleks uterusu olanlarda önemlidir.

Transvajinal ultrasonografi, transabdominal ultrasonografideki global görüntünün aksine, spesifik organları tespit eder ve anatomik olarak yeri belirlenen organ ya da hedefin çok büyütülmüş şekilde incelenmesini sağlayabilir.

Transvajinal ultrasonografinin dezavantajları az sayıdadır. Vajinanın sınırlaması nedeniyle, transduser hareketleri kısıtlı olabilir. Gerilmiş veya kısmen dolmuş mesane, organları veya kitleleri transduserin görme derinliğinin dışına itebilir. Leiomyom gibi fundal kitlelerin ve büyük adneksiyal kitlelerin transvajinal olarak değerlendirilmeleri zor olabilir ve kitleleri daha iyi değerlendirmek için transabdominal ultrason gerekebilir.

Transvajinal ultrason da kullanılan 3 inceleme manevrası vardır;

1. Sagittal görüntüleme için prob vajinaya uygulanarak, üst vajina içinde birbirine komşu hareketler yapılır.
2. Probu transvers şekilde yerleştirerek değişik derecelerde semiaksiyal ve semikoronal düzeylerde inceleme yapılır.
3. Probun vajinadaki uygulama derinliğini değiştirerek, fundustan servikse en uygun görüntüleme planları elde edilir.

Transvajinal ultrasonografi için mesanenin boş olması gerekmektedir. Minimal doluluk, ileri derecede antefleks uterusu, görüntü düzlemine oranla düzleştirerek tanıda yardımcı olabilir.

Transvajinal ultrasonografi uterus ve overlerin detaylı olarak görüntülenmesini sağlar. Ancak sınırlı görüntü alanı nedeniyle incelemenin sistematik olarak yapılması ve pelvik muayene bulgularıyla ultrason bulgularının birleştirilmesi gerekir.

Transvajinal ultrasonografi için kullanılan problemler çeşitli konfigürasyonlarda olabilirler. Daha çok curved linear array şeklinde düzenlenmiş problemler tercih edilir. İncelemeye başlamadan önce hastaya yöntemi anlatmak, soruları cevaplamak ve hastada oluşabilecek endişeleri gidermek çok önemlidir. Hastalar genellikle ilk inceleme sırasında çok huzursuzdur. İncelemenin zararsız olduğuna, rahatsız olmayacaklarına, transduserin sadece bir kısmının vajinaya uygulanacağına hastalar inandırılmalıdır. Hastanın mahremiyetine saygı gösterilmeli, üzerine örtü örtülmeli ve pelvik muayenede olduğu gibi her zaman bir refakatçi bulundurulmalıdır. Hasta litotomi pozisyonunda hazırlanmalıdır. Kalçaların yukarı kalkması için muayene masasının alt bölümüne yastık konulabilir. Transduser uygulamalar arasında dezenfekte edilmelidir. Rutin temizleme incelemeden hemen sonra hastanın gözünün önünde yapılmalıdır.

Transduser bir prob kılıfı veya kondomla kaplanmalıdır. Kondomu yerleştirmeden önce kondomun ucuna yaklaşık 5 ml standart jel konmalıdır. Kılıf transduser arasında hava kabarcığı oluşturulmamalıdır. Transduser tekrar jel sürülerek vajina içine uygulanmalı ve servikal dudaklar etrafında ve forniks içinde hareket ettirilerek, incelenecek yapıların en detaylı biçimde belirlenmesi sağlanmalıdır.

Postmenopozal kadınlarda epiteldeki atrofik değişikliklere bağlı olarak vajen üst kısmında darlık veya vajinal duvarlarda yapışıklıklar olabilir. Özellikle yaşlı kadınlarda prob hareketlerinde çok özen gösterilmeli, gereksiz ağrı ve kanamaya neden olunmamalıdır. Mümkün olan en ince transduser kullanılmalı ve lubrigan jel kullanmaya özen gösterilmelidir. Transduser longitudinal veya sagittal düzlemde uygulandığında, uterusun uzun eksenine orta hattan hafif açılanmayla genellikle tespit edilebilir. Uterus, diğer adneksiyal yapıların tespitinde referans noktası olarak kullanılır. Uterus tespit edildiğinde, transduser overleri tespit etmek için sagittal düzlemde sağa veya sola açılır. İnternal iliak arter ve ven pelvik duvar kenarında tübüler yapılar olarak görülür. Overler tipik olarak bu damarların iç yan kısmında bulunurlar. Sagittal düzlemde uygun görüntü alındıktan sonra, transduser saatin ters yönünde 90° derece döndürülerek, bu yapılar aksiyel veya semikoronal düzlemlerde görüntülenir. Özellikle şişman hastalarda, sonografi yapan kişinin bir eli görüntüleme için, diğer eli ise over gibi yapıları proba yaklaştırmak için yapılan batin palpasyonunda kullanılır (42, 43).

Transduser, sagittal düzlemde oryantasyonu sağlamak için geri çekilirken endometriyumun uzun eksenine servikal kanala kadar takip edilir.

Postmenopozal dönemde endometriyum çok ince ve atrofik olduğu gibi overlerin de görüntülenmesi zorlaşır. Negatif bimanuel pelvik muayene sonrası overler ultrason ile görüntülenemezse overlere ait ciddi bir patoloji olmadığı düşünülebilir. Overler görüntülenemediğinde doppler ile overe ait kan akımı görüntülenebilir (44). Muayene sırasında Douglas'ta serbest sıvı görülürse, bu bir patoloji olduğu anlamına gelmez, fakat overlere ait bir patoloji mevcutsa ileri araştırma gerektirir.

Fazla miktarda serbest sıvı olduğunda bu sıvı, overlere ait bir patolojiye veya jinekolojik olmayan bir hastalığa bağlı olabilir. Overler ve uterus normal şekilde değerlendirilirse, diğer asit yapan nedenler araştırılmalıdır. Postmenopozal kadınlarda konstipasyon sık gözlenir ve adneksiyal kitlelerde Doppler ultrason ile vaskülarizasyonun araştırılması, ayırıcı tanıda yardımcı olur. Ayrıca solid pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında peristaltizmin araştırılması da önemlidir.

Kurjak ve Kupesic yaptıkları çalışmada, postmenopozal kadında uterin arter RI' nin menopoz sonrası dönemde arttığını göstermiştir. Postmenopozal dönemin ilk 5 yılında overe ait RI yaklaşık olarak 0,94'tür. Daha yaşlı kadınlarda diastolik akım yokluğuna bağlı olarak RI genellikle 1.0 olarak ölçülmektedir (45, 46).

3. ATEROSKLEROZ

3.1. Tanım

Ateroskleroz, aortayı, iliak ve femoral arterleri, koroner ve karotid arterleri ve daha az oranda intrakraniyal arterleri de içeren büyük ve orta çaplı damarları etkileyen ve lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan inflamatuvar/fibroproliferatif bir süreçtir.

Ateroskleroz nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve mortal bir hastalıktır (47).

3.2. Epidemioloji

Gelişmiş olan batı ülkelerinde kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Aslında KVH sistemik arteriyel hastalıklardandır (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığının mortalitesi azalmasına rağmen %30-50 oranında ani ve fatal sonuçlanan akut koroner sendromun olması dikkat çeken en önemli problemdir (10). Ne yazık ki koroner arter hastalığından ölen olguların %20sinde koroner arter semptomları ilk ve son kez prezente olmuştur (11).

Ateroskleroz vasküler komplikasyonlar gelişmeden yıllarca sessiz olarak ilerler. Avrupa ölüm istatistikleri neredeyse her dakikada bir kardiyovasküler hastalıktan ölümün gerçekleştiğini bildirmektedir (12).

3.3. Patogenez

Aterosklerozun patogenezini lokal vasküler hasar, inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyonu içerir. Son yıllar içerisinde yapılan çalışmalarda vasküler endotel fonksiyonlarındaki bozuklukların aterosklerozun ve en sonunda aterosklerotik plak gelişiminde ve komplikasyonlarında ana etken olduğu anlaşılmıştır (48, 49).

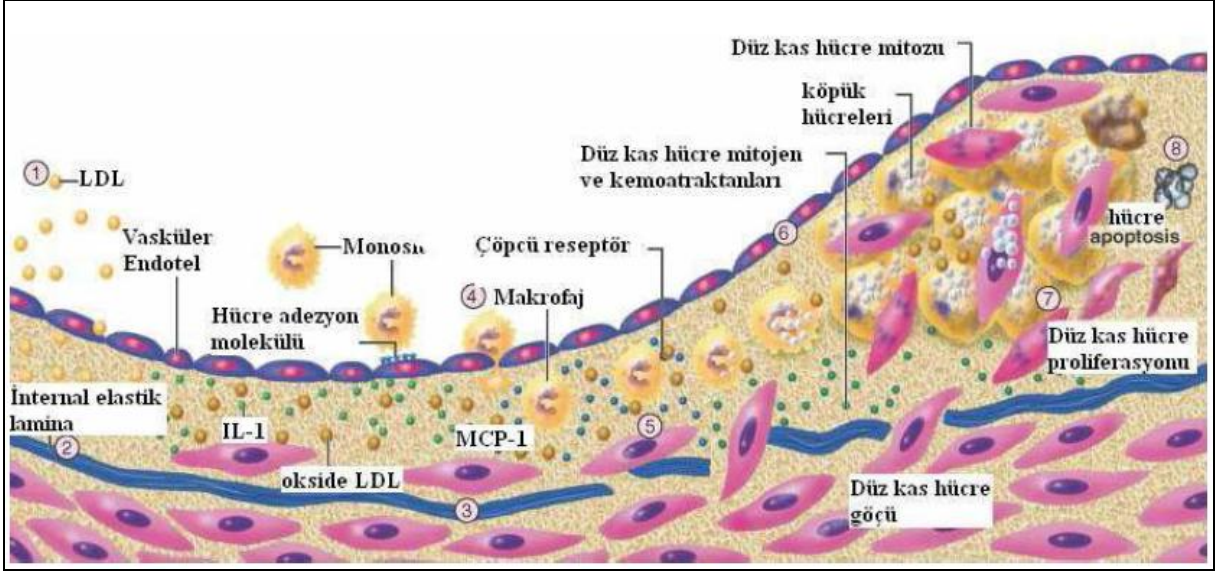
Ateroskleroz sonucunda vazokonstriktör ve vazodilatör mediyatörler arasındaki denge bozulur; endotel disfonksiyonunun en önemli özelliği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda

azalma olur. Diğer bir taraftan endotel disfonksiyonu proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagülan ortama yol açmaktadır (50). Endotelyal hasarlanma sonrası aynı bölgede lipid birikimi, trombosit ve lökosit adezyonu oluşmaktadır. Damar duvarına adheze olan hücreler arter etrafına endotelyal kaynaklı büyüme faktörlerinin salınımına ve düz kas hücrelerinin proliferasyonuna neden olmaktadır (51).

Ateroskleroz, arter ve arteriollerin intimasında fibröz-yağlı plakların oluşumu ile karakterizedir. En sık etkilenen bölgeler: ana karotis arterinin bifurkasyonu, karotis arterinin sifonu, proksimal orta serebral arter, distal vertebral arter, proksimal baziller arter ve arkustan ayrılan ana damarların başlangıçlarıdır (52). Bu bölgelerde, intimada küçük yağ birikintileri olarak başlayan aterosklerotik lezyonlar düz kas hücreleri ve makrofaj içeren kalın intimal plaklara dönüşürler. Yağ dolu düz kas hücreleri (köpüksü hücreler) aterosklerozun ilk lezyonları olarak kabul edilirler. Bu dönemde yağlı birikintiler damar lümeninde obstrüksiyona ya da hastada herhangi bir semptomaya yol açmaz. Lezyonlar 10 yaşından sonra birçok çocuğun aortasında izlenebilir fakat gelecekteki ateroskleroz riski hakkında bir fikir vermez. Ancak erken yaşlarda koroner arterlerde görülmesi ateroskleroz olasılığını artırır. Fibröz plaklar, intimal kalınlaşma ile birlikte giden ileri evre aterosklerozun en karakteristik lezyonlarıdır (53). Yaşlanan plaklar genellikle kalsifikasyon alanları içerirler. Bunun sebebi, bazı düz kas hücresi gruplarının salgıladığı kemik morfojenetik proteinleridir (bone morphogenetic proteins) (54). Ayrıca aterom plaklarında, karboksillenmiş glutamik asit rezidüleri içeren proteinler mevcuttur ki bu proteinler kalsiyum sekestre ederek kalsifikasyona katkıda bulunmaktadır.

Bu süreç genellikle yıllar sürer ve bu süre içinde birey asemptomatiktir. Plak yükü, arter duvarının dışarıya doğru yeniden şekillenme kapasitesini aşınca, arter lümeninde daralma başlar ve bir noktadan sonra arterden kan akımını engellemeye başlar. Bu semptomatik dönem, lezyonun oluşmaya başlamasından onyıllar sonra ortaya çıkar.

Koroner, karotis, serebral ve renal arterler ile aorta en sık tutulan damarlardır (55). Şekil 4'de aterosklerotik plak oluşumu şematik olarak gösterilmektedir. Aterosklerotik plaklar damar lümeninde pıhtı oluşumunu başlattığında ve kan akımını bozduğunda yaşamı tehdit eden akut koroner sendrom ve inmeye yol açar.



Şekil 4: Aterosklerotik plak evriminin şeması(Braunwald's Heart Disease, 2008 basım syf-990).

- 1-İntima içinde lipoprotein partiküllerinin birikimi
- 2- Modifiye lipoproteinlerle ilişkili oksidatif stres intima içinde lokal sitokinlerin oluşmasını tetikler
- 3- Sitokinler böylece bağlanmalarını sağlayan lökositler için adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasını indükledikleri gibi intima içine göç etmelerini yönlendiren kemoatraktan molekülleri de tetiklemektedir
- 4- Kan monositleri monosit kemoatraktan protein (MCP-1) gibi kemoatraktan sitokinlere yanıt olarak arter duvarı içine girdiklerinde çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu artırabilen makrofaj koloni uyarıcı faktör (MKSF) gibi uyarılarla karşılaşır.
- 5- Çöpçü reseptörler modifiye lipoprotein partiküllerinin tutulumuna aracılık eder ve köpük hücrelerinin gelişmesini teşvik ederler. Makrofaj köpük hücreleri ileri dönem sitokinlerin kaynağıdır.
- 6- İntima içindeki düz kas hücreleri mediadan intima içine göç eden diğer düz kas hücrelerini bölerler.
- 7- Düz kas hücreleri daha sonra bölünebilir ve hücre dışı matrisi oluşturarak giderek büyüyen plakta matris oluşumunu artırabilirler.
- 8- Daha sonraki evrelerde kalsifikasyon oluşabilir ve fibröz devam eder.

Bazen bu duruma düz kas hücre ölümü eşlik edip lipitten zengin, ölen veya ölmekte olan hücreler ve döküntülerini içerebilen bir çekirdek etrafında göreceli olarak hücreden yoksun kapsüle yol açarlar

3.4. Risk Faktörleri

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın 2001'de yayınlanan III. Yetişkin Tedavi Panelinde, risk faktörleri yönünden koroner arter hastalığı aşağıda belirtilen şekilde sınıflandırılmıştır (56) .

3.4.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

1. Lipid risk faktörleri

- a.LDL ve trigliserid yüksekliği
- b.High density lipoprotein (HDL) düşüklüğü
- c.Aterojenik dislipidemi

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içimi
- c. Diyabetes Mellitus
- d. Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyet
- c. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü

3.4.2. Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
2. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü
3. Sigara içimi
4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
5. Düşük HDL kolesterol düzeyi (HDL < 50 mg/dl)
6. Yüksek LDL kolesterol düzeyi (LDL ≥ 160 mg/dl)

HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır. Çünkü HDL kolesterol yüksekliği KAH riskini azaltır. DM varlığı, KAH risk eş değeri olarak değerlendirilir. Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar.

3.4.1.1. Lipoproteinler

Yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyi ile düşük HDL kolesterol düzeyi KAH için bağımsız risk faktörleridir. Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarla da LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu doğrulanmıştır. Yüksek LDL kolesterol düzeyi primer KAH risk faktörü olarak gözükmektedir. Total ve LDL kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik olay görülme sıklığı arasında güçlü bir ilişki vardır.

Serum kolesterol düzeyleriyle KAH arasında tüm dünyada güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Trigliseridlerin (TG) aterosklerozla bağlantısı tartışma konusudur.

Son bilgiler hipertrigliserideminin KAH risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (57). Yapılan büyük çalışmalar, total kolesterol, LDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) plazma seviyelerindeki artışın ateroskleroz ile ilişkili olduğunu ve eğer bu artmış seviyeler düşürülürse aterosklerozun azaltıldığını göstermiştir. LDL kolesterol yüksekliği endotel hasarı ve damar duvarındaki inflamatuvar yanıtta artışla yakından ilişkilidir. LDL arteriyel endotele infiltre olarak intima tabakasına geçmektedir. Burada oksidatif modifikasyona uğrayarak makrofaj göçüne ve kolesterol birikimine yol açmaktadır. Okside LDL'yi fagositoz ile alan makrofajlar köpük hücrelerine dönüşerek sürecin devamına katkıda bulunmaktadır. Küçük yoğun LDL partiküller en aterojenik gruptur. Trigliseridden (TG) zengin lipoproteinler de intima tabakasına geçmekte, inflamatuvar süreci artırmakta ve düz kas hücre proliferasyonuna ve ekstrasellüler matriks birikimine yol açmaktadır (58, 59).

Plazma total kolesterol seviyesinde %10 azalma, 5 yıllık KAH insidasında %25 azalma ile ilişkilidir. Ayrıca LDL kolesterol seviyesinde 40 mg/dL'lik azalma ile kardiyovasküler olaylarda %20 oranında azalma elde edilmektedir (60). Peroksizom proliferatör aktive reseptör α (PPAR- α) agonizması yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) sentezini artırmaktadır. HDL kolesterol damar duvarındaki kolesterolü toplayıp katabolizmasını hızlandırarak plak oluşumuna karşı koruyucu etki göstermektedir (61).

3.4.1.2. Sigara

Sigara ve tütün ürünleri kullanımı gerek KAH ve gerekse diğer aterosklerotik hastalıklar için güçlü bir risk faktörüdür. Miyokard infarktüsü oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır; sigara koroner aterosklerozu teşvik ederken, hiperkolesterolemi miyokard infarktüsü gelişimini tetikler. Kan basıncı, sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkilerinin ve miyokardın oksijen temininin azalmasının ötesinde

LDL oksidasyonunu arttırabilir ve endotel aracılı vazodilatasyonu bozar. Akut olduğu kadar kronik sigara tüketimini takiben endotelial nitrik oksit biyosentezindeki azalma bu vazodilatasyondaki bozulma ile ilişkilendirilmiştir (62) .

Ek olarak yüksek sensitif C-reaktif protein (hs-CRP), fibrinojen ve homosistein düzeylerinde artışla beraber olumsuz homeostatik ve enflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Sigara kullanımı spontane trombosit agregasyonu, monositlerin endotel hücrelerine adezyonunun artması ve endotelden salınan fibrinolitik, antitrombotik faktörlerle ters ilişkilidir (57).

Sigara sempatik sinir sistemini uyarır, kan basıncını yükseltir ve miyokard oksijen sunumunu azaltır. Ayrıca aterotromboz üzerine de birçok etkileri vardır. Sigara düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırır ve endotel bağımlı damar dilatasyonunu bozar. Bunun yanında hemostatik ve inflamatuvar süreçte etkili olan C-reaktif protein (CRP), intersellüler adezyon molekülleri, fibrinojen ve homosistein seviyelerinde artışa yol açar. Sigara içiciliği KAH riskini 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha fazla artışına neden olur. Sigara kullanımında MI ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7 ve kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur. Sigara içiciliğinin bırakılması ile KAH' a bağlı olaylarda düşüş belirgindir. (63).

3.4.1.3. Hipertansiyon

Sistemik arteriyal hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Hipertansiyon ve hiperkolesteroleminin koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir birlikteliği vardır. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik arter basıncı (SAB) yükselir ve diyastolik arter basıncı (DAB) düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre KAH riskini öngörmeye nabız basıncı; SAB ve DAB'dan daha üstündür (64).

Hipertansif hastalarda KAH sıklığı 5 kat daha fazladır. Bugüne kadar 50.000'e yakın hasta üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmalara göre, tedavi ile SAB ve DAB'da sırasıyla 13 ve 6 mmHg'lık azalma, koroner olay insidansında % 16 oranında azalma sağlamaktadır (65) .

HT sadece KAH için değil aynı zamanda kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, inme ve böbrek yetersizliği için de çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35' inden HT sorumludur. Kan basıncında yükselme endotel

fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak ateroskleroz patogeneğinde rol almaktadır. Yapılmış çalışmalarda kan basıncındaki azalmanın kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açtığı görülmüştür. Bu nedenle kan basıncı kontrolü, major kardiyovasküler olaylar için hem primer hem de sekonder korunmada kritik bir öneme sahiptir (58, 66).

3.4.1.4. Diyabetes Mellitus

Hiperglisemi vasküler hastalıkla ilişkili olsa da hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profilidir.

İnsüline bağımlı olmayan diyabette aşikâr diyabet ortaya çıkmadan önce insülin rezistansı döneminde aterosklerozun başladığı gösterilmiştir. Bu hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır (67) .

Diyabetes mellitus, trombotik olayları artırarak ateroskleroza bağlı olay riskine katkıda bulunabilir. DM’de trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen düzeyleri yükselir. Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen çok endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir (64) .

Birçok klinik çalışma, ateroskleroz oluşumu ve KAH gelişiminde bir risk faktörü olarak diyabetin önemli bir yer aldığını göstermiştir. Diyabette sürekli hiperglisemi, ileri glikolize son ürünlerin üretiminde artışa yol açarak, arteriyel inflamasyonu tetiklemektedir. Diyabetik hastalarda belirgin endotel ve düz kas hücre fonksiyon bozukluğu yanında lökositlerin endotele yapışmasında, trombosit agregasyonunda ve koagülasyon sisteminin aktivitesinde artış izlenmektedir. İnsülin direnci, diyabet oluşmadan önce bile başlı başına ateroskleroza belirgin katkı sağlamaktadır.

Adipoz doku ise insülin duyarlılığını bozan ve sistemik inflamatuvar yanıtı yol açan sitokinleri salgılamaktadır. Diyabetli hastalar diyabeti olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riski 2-6 kat artmış bulunmuştur (58, 68).

3.4.1.5. Aile Öyküsü

Aile hikâyesinin sorgulanması KAH için genetik şüpheliyi ortaya çıkarmada en önemli yöntemdir. Aile hikâyesi sadece genetik şüpheliyi değil aynı zamanda genetik, çevresel, kültürel ve davranışsal faktörler arasındaki ilişkiyi de yansıtır. Koroner hastalık için en güçlü

aile hikâyesi birinci derece akrabada erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktadır. İki veya daha fazla birinci derece akrabalarında KAH olan bireylerde ise bu risk 3-6 kat artmaktadır Aynı zamanda erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın akraba sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar. Bu nedenle geleneksel risk faktörleri ile birlikte aile hikâyesi de sorgulanarak risk derecelendirilmesi yapılmalıdır. Asemptomatik bireyler bu değerlendirme ile yüksek, orta ve düşük risk gruplarına ayrılırlar. Risk derecesi belirlendikten sonra terapötik hayat tarzı değişiklikleri ve kardiyovasküler koruyucu tedavi bireysel olarak belirlenmelidir. Özellikle yüksek risk grubunda yer alan bireylerin 1-2 yıllık aralarla tarama testleri planlanmalıdır (69, 70).

Aile öyküsü olan kişilerde erken koroner kalp hastalığı riski 12 kat artar. Ateroskleroza genetik yatkınlık birçok güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. İkiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda ateroskleroz plaklarının yeri de aynı olmaktadır ki bu, kalıtımla geçen ateroskleroz etken veya etkenlerin sadece biyokimyasal tabiatta olmadığını, arter duvarının yapısı ile ilgili kusurların da söz konusu olabileceğini göstermektedir (71).

Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmekte ve her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir (56).

3.4.1.6. Yaş ve Cinsiyet

Ateroskleroz oluşumu ve Akut Koroner Sendrom (AKS) gelişimi için en güçlü bağımsız risk belirteci yaştır. Erkekler arasında her bir dekad ile risk artışı gözlenir. Premenapozal dönemdeki kadınlar ile kıyaslandığında erkekler, yaklaşık 10 yaş erken KAH ile karşılaşmaktadır. Postmenapozal dönemde ise risk kadınlar için artmakta fakat yaş grupları arası değerlendirme yapıldığında bu risk erkeklerden daha düşük kalmaktadır (58).

3.4.1.7. Obezite

Vucut kitle indeksi (body mass index, VKİ) yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. VKİ, kilo (kg) / boyun karesi (m²) olarak hesaplanır. VKİ = 25-29.9 ise fazla kilolu; VKİ \geq 30 ise obez olarak tanımlanmıştır (72, 73).

Obezite ile birlikte genelde birçok risk faktörü birleşmektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi konvansiyonel risk faktörlerinin sıklıkla obezite ile birlikte olması, bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının sorgulanmasına yol açmıştır (74).

Univaryant analizlerde, pek çok gözlemsel çalışma obezitenin güçlü ve pozitif olarak koroner kalp hastalığı ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Multivaryant analizlerde, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi risk faktörleri kontrol edildikten sonra obezitenin bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, obezitenin pek çok kötü etkisinin çeşitli metabolik risk faktörleri üzerinden oluştuğuna işaret eder (72).

Bununla birlikte bazı ileriye dönük uzun süreli büyük gözlemsel çalışmalar obezitenin kadın ve erkekte koroner ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (75, 76).

3.4.3. Ateroskleroz için yeni risk belirteçleri:

Önüne geçilemeyen hızla artan kardiyovasküler hastalıkların daha önceden algılanıp koruma için zaman kazanılabilmesi yeni biyokimyasal, görüntüleme ve analitik belirteçlere ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda:

1. Homosistein düzeyi
2. Metabolik sendrom
3. Görüntüleme teknikleri (BT, ÇKBT, Karotis intima-media kalınlığı)
4. Lipoprotein a seviyeleri
5. LDL partikül boyutu (aterojenik dislipidemi)
6. CRP seviyesi gibi belirteçler günümüzde risk skorlaması için kullanılabilen alternatif belirteçlerdir (77).

3.4.3.1. C-Reaktif Protein

Son yıllarda yapılan birçok çalışma, ateroskleroz patogeneğinde inflamasyonun anahtar bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Aterosklerozun başlamasından ilerlemesine ve trombotik ve vasküler komplikasyonların gelişmesine kadar her aşamada , inflamasyonun rolü saptanmıştır. Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki bu güçlü ilişkinin saptanması,

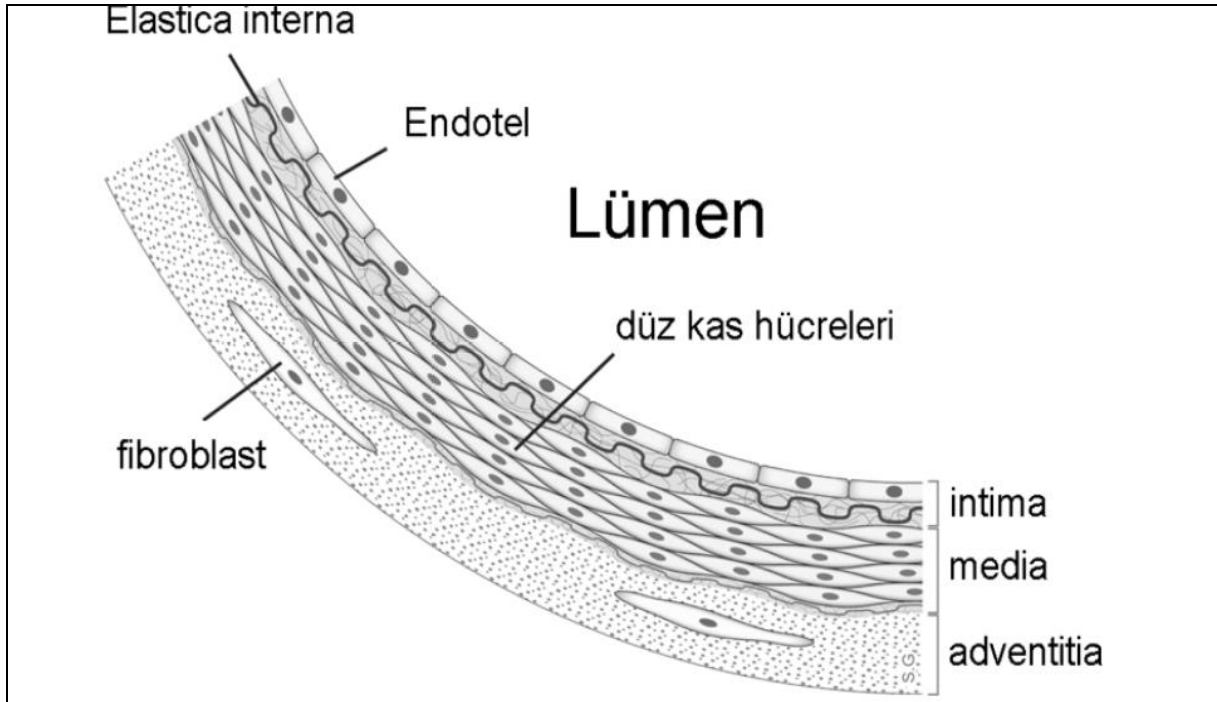
inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemede ki rolünü gündeme taşımıştır. Bu belirteçler arasında kardiyovasküler olaylar ile en fazla CRP ilişkilidir. CRP karaciğerde üretilen bir akut faz proteinidir. CRP sentezi, hepatositler tarafından IL-6 tarafından uyarılır. C-reaktif proteinin ekstrahepatik sentezinin, aterosklerotik plaklara ek olarak monositler, lenfositler ve nöronlar tarafından da gerçekleştirildiği saptanmıştır. CRP düzeyleri doku hasarı ve akut inflamatuvar olaylarda geçici olarak artmakta, kronik inflamatuvar durumlarda ise sürekli yüksek kalmaktadır. Bu kronik ve sürekli yüksekliğin kardiyovasküler riski de artırdığı görülmüştür.

Normal CRP değerlerinde bile subklinik inflamasyonun devam edebileceği ve aterosklerotik hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi, yüksek duyarlılıkl CRP (hsCRP) düzeyinin tespitinin önemini ortaya koymuştur (78, 79).

4. ARTERİN MORFOLOJİK YAPISI

Aterosklerotik sürecin daha kolay anlaşılması için normal damar duvar yapısının bilinmesinde yarar vardır. Normal bir arterin yapısı morfolojik olarak 3 tabaka içerir (80).

1. İntima Tabakası
2. Medya Tabakası
3. Adventisya Tabakası



Şekil 5. Normal bir arterin morfolojik yapısı (80).

En içteki lümeni çevreleyen tabaka intimadır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve (insan intimasına özel olarak) az sayıda düz kas hücresinden oluşur. İntima kalınlığı mekanik stresin değişikliğine bağlı olarak yerel farklılıklar gösterir (81). İntimadan internal elastik membran ile ayrılan, damar kesitinin en kalın bölümünü oluşturan orta tabakaya medya adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Eksternal elastik membran ile medyadan ayrılan en dış tabaka ise adventisyadır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur (82).

5. VASKÜLER KALSİFİKASYON

Vasküler kalsifikasyon, çok çeşitli patofizyolojik mekanizmalardan oluşan , aktif olarak kontrol edilen bir süreçtir (83). Patologlar aterosklerotik arterlerde osteoblast benzeri hücreleri, hemopoetik elemanlar ile birlikte kemik benzeri dokunun varlığını 19. yüzyılda saptamışlardır (84).

Vasküler yapılardan elde edilen hücreler, in-vitro şartlar altında, kemik ve kırıkdağa benzer bir fenotipik değişiklik ve kalsifikasyon göstermektedir (85).

Osteonektin, osteokalsin ve matriks G1a proteini (MGP) gibi kemik ile ilişkili proteinler, kalsifiye vasküler dokularda saptandığından; vasküler kalsifikasyonun kemik dokudaki mineralizasyona benzer bir şekilde aktif ve kontrollü bir süreç olduğu kabul edilmiştir(86).

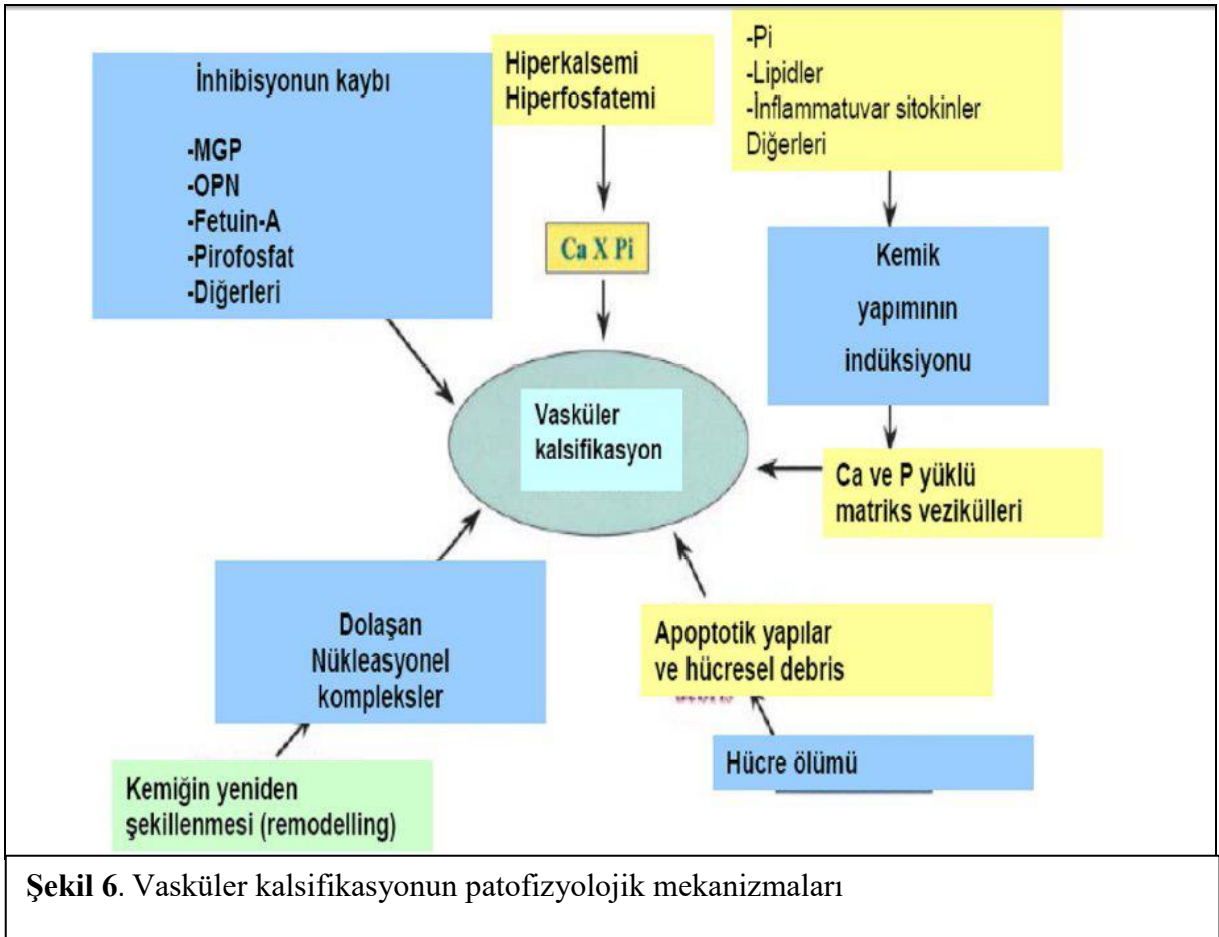
İnsanda ve farelerde yapılan çalışmalarda, kan damarlarının normal şartlar altında mineralizasyonu inhibe eden pirofosfat ve matriks g1a protein (MGP) gibi maddeler içerdiği ve bu moleküllerin eksikliğinde (inhibisyonun kaybı) vasküler kalsifikasyonun ortaya çıktığı ve mortalitenin arttığı anlaşılmıştır (83). Osteopontin (OPN), osteonektin, osteokalsin gibi proteinler, matriks molekülleri ile minerallerin etkileşimini artırarak distrofik kalsifikasyon oluşumuna katkıda bulunurlar (86).

Vasküler kalsifikasyonun (VK) mineral komponenti kemikteki benzer şekilde biyoapatit kalsiyum-fosfat bileşenidir fakat kemikteki kalsifikasyondan farklı olarak vasküler kalsifikasyonların yerleşimi ve morfolojisi farklıdır (87).

Aterosklerotik lezyonlarda kalsifikasyon, ilk olarak intimaya serpilmiş noktasal formda başlar; süreç ilerledikçe kalsiyum-fosfat kristalleri ateromların nekrotik bölgelerinde

büyük yamalı kristaller oluşturmak üzere birikirler ve ilerleyerek kemikleşme gösterirler (88, 89)

VK'nin ikinci histolojik bölgesi intimal kalsifikasyondan bağımsız olarak ortaya çıkan Mönckeberg'in medial sklerozu olarak bilinen media tabakasında oluşur. Elastin ve kollajenden zengin ekstrasellüler matriks ile ilişkilidir. Kalsifikasyonun erken aşamasında elastik lamina boyunca lineer birikimler oluşur ve giderek arterin media tabakası, mineralin birikimi ile çevresel halkalarla dolar. İlerlemiş vakalarda, osteositler ve kemik trabekülleri gözlenmiştir. Medial kalsifikasyon yüksek kardiyovasküler hastalık mortalitesinden kısmen sorumlu tutulmaktadır(90).



Postmenopozal kadınlarda, vasküler kalsifikasyon ve osteoporozu açıklamak adına ileri sürülen bir mekanizma da kemik yıkımı sonrasında ortaya çıkan ve dolaşıma geçen nükleasyon komplekslerdir (91).

Fetuin-A hepatositler tarafından salgılanan molekül ağırlığı yaklaşık olarak 60 kDa olan bir proteindir ve dolaşımında bulunarak kalsiyum fosfat apatitin oluşmasını engeller (92). Genetik olarak fetuin-A eksikliği oluşturulan deney hayvanlarında ağır, yaygın iskelet dışı kalsifikasyonları izlenmiştir. Hiperglisemi ya da hiperinsülineminin vasküler kalsifikasyon ilişkisini araştıran çalışmalardan vasküler düz kas hücre kültürü ile yapılan in vitro çalışmada, glikozun kalsifikasyonu arttırdığı gösterilmiştir. İnsülinin, hücresel kalsifikasyon üzerine olan etkileriyle ilgili farklı sonuçlar vardır, hiperinsülineminin vasküler düz kas hücresine fosfat girişini arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (93).

Hücre ölümü, fosfolipitten zengin membranöz artık maddeler ve apoptotik yapılar apatit çekirdeğin oluşmasına katkıda bulunabilir. Yüksek Ca, P düzeyleri ve Ca x P iyon çarpımı apatit nükleasyonuna ve kristal büyümesine katkıda bulunarak vasküler kalsifikasyonu hızlandırabilir (94).

Arteriyel kalsifikasyonlar intima veya media tabakasının tutulumuna göre 2 gruba ayrılır. İntimal kalsifikasyon, kemik oluşumuna benzer olan ve büyüme faktörleri, matriks proteinleri ve diğer kemik-ilişkili proteinlerin ekspresyonunu içeren aktif olarak düzenlenen bir işlemdir. Ayrıca enflamatuvar hücreler, lipid birikimleri ve vasküler düz kas hücreleri ile ilişkilendirilmiştir (86). Buna karşılık, medial arteriyel kalsifikasyon ya da Mönckeberg tipi kalsifikasyon makrofajlardan veya lipid birikimlerinden bağımsız oluşur (95). Yaşlanma, diyabet, son evre böbrek hastalığı, nöropati bağlamında ve nadir genetik sendromlarla tarif edilmiştir (96, 97).

Pima yerlileri ile yapılan bir çalışmada, medial kalsifikasyonun önemli ölçüde tip II diyabet ve yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (98). Ek çalışmalar; diyabet veya son dönem böbrek hastalığı olanlarda medial kalsifikasyon varlığının KVH için bağımsız bir belirleyici olduğunu doğruladı (99, 100).

Koroner arter hastalığı intimal ateroskleroz sonucu meydana gelir (101). İntimal arteriyel kalsifikasyon aterosklerotik hastalığın bir komponenti olmasına rağmen, medial kalsifikasyon yaşlanmaya ait sürecin bir sonucudur (102). Medial kalsifikasyonun KVH riskini artırabileceğine dair varsayılan mekanizma arteriyel sertliğin artmasıdır (103). Bu fikir ile uyumlu olarak, elastinin kalsiyum için güçlü bir afiniteye sahip olduğu gösterilmiştir ve elastik liflerin bozulmasının medial kalsifikasyonu teşvik ettiği öne sürülmüştür (104). Aortik

medial kalsifikasyon; artmış arteryel duvar sertliği, artmış nabız basıncı ve azalmış koroner arter perfüzyonu nedenleriyle iskemik kalp hastalıklarının mortalitesini artırır (105).

İntimal arterial kalsifikasyonlarda; kalsifikasyonlar geniş, irregüler ve devamlılığı bulunmayan kalsiyum depozitleri ile karakterizedir. Medial arterial kalsifikasyonlarda; kalsifikasyonlar düzgün, sirkumferansiyel giriş içeren, granüler depozitlerdir. Ayrıca intimal kalsifikasyonlar elastik arterlerde ve büyük çaplı musküler arterlerde, medial kalsifikasyonlar (Mönckeberg'in medial kalsifik sklerozu) küçük çaplı musküler arterlerde (femoral, tibial, uterin arterlerde) meydana gelir (102). Atri ve arkadaşları tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasında, ultrasonografi ile uterusda diffüz periferik kalsifikasyon izlenmiş olup bu hastaya adneksial kitle sebebiyle total abdominal histerektomi yapılmış ve patoloji materyalinde arkuat arter kalsifikasyonunun medial arter kalsifikasyonu (Mönckeberg'in medial kalsifik sklerozu) olduğu gösterilmiştir (106). Medial arterial kalsifikasyon anormal kalsiyum fosfat metabolizması ile ilgilidir. Kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodializ öyküsü olan hastalarda medial kalsifikasyon, intimal kalsifikasyona göre daha genç yaşlarda olma eğilimindedir (107, 108).

Medial kalsifikasyonlar mamarian arterlerde görünmekte olup ve tipik görünüşleri nedeniyle kolaylıkla tanımlanabilir. Lineer ve paralel görünümde olan bu kalsifikasyonlar tren yolu konfigürasyonu olarak tanımlanmıştır (109).

Modern dijital mamografi ya da konvansiyonel röntgen teknikleri ile intimal ve medial kalsifikasyon arasında kesin ayırım yapmak mümkün değildir. Medial kalsifikasyon görünümü daha ince ve daha küçük damarlarda dağılık olmasına rağmen, intimal kalsifikasyon büyük ve orta ölçekli arterlerde büyük ve süreksiz bir görünüm şeklindedir (110, 111).

5.1. Arkuat Arter Kalsifikasyonu

Uterin arter kalsifikasyonu ilk defa 1967 de Camiel ve arkadaşları tarafından pelvik direkt grafilerin çekimi esnasında tanımlanmıştır. Uterin arter kalsifikasyonunun aterosklerotik hastalıkların bir göstergesi olabileceğini önermişlerdir (21). Dourer ve McAfee; abdominal arter kalsifikasyonlarının özellikle diabetik hastalarda yaygın görüldüğünü bildirmişlerdir (22). Fisher ve arkadaşlarının 1975 yılında yaptığı çalışmada, uterin arter kalsifikasyonunun DM ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (23).

Weeks yaptığı çalışmada, 1993-1997 yılları arasında akut koroner sendrom sebebiyle ölen hastaları incelemiş ve bu hastalardan daha önce aynı hastanede histerektomi operasyonu geçirmiş olanların postmortem histerektomi spesmenleri tekrar kesitlenip arkuat arter aterosklerozisi açısından değerlendirilmiştir. Post menopozal ölen hastalarda intimal hasar ve lümen okluzyonu açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Premenopozal histerektomi yapılan ve 60 yaşından önce ölen iki hastada ciddi intimal hasar ve lümen darlığı tespit edilmiştir. Histerektomi sırasında arkuat arterin morfolojisinin iskemik kalp hastalıkları için prediktif olabileceği düşünülmüştür (112).

Sonografide arkuat arter kalsifikasyonu saptanması oldukça önemlidir, çünkü arkuat arter kalsifikasyonu patolojik nedenlerle ortaya çıkan uterusun diğer kalsifikasyonlarından etkilenmeksizin sistemik ciddi bir hastalığın sonucunda ortaya çıkar (24).

Uterin arterin dalı olan arkuat arter transabdominal ve transvajinal olarak uterin duvarda periferik yerleşimli olarak hipoekoik tubuler yapılar halinde seyrederek. Uterusun anterior duvarında posterior duvarına göre daha kolay görüntülenebilir (113). Doppler ultrasonografi ile venlerinden kolaylıkla ayrılabilir. Arkuat arter kalsifikasyonu transabdominal ultrasonografide uterusun periferine dağılmış ekojenitesi artmış akustik gölgelenmesi olan lineer odaklar olarak tanımlanmıştır. Bu dağılım uterusun longitudinal ve transvers kesitlerinde simetrik olarak izlenmektedir. Transvajinal ultrasonografide arkuat arterin tubuler yapısı ve dağılımı daha net olarak izlenmektedir (24).

Arkuat arter kalsifikasyonu sıklıkla postmenopozal ve diabetik kadınlarda görüntülenebilir. Tipik ultrasonografik bulguları multipl, küçük, lineer ekojenitesi olan posterior akustik gölgesi olsun ya da olmasın myometriyumun 1/3 dış bölgesi boyunca uzanan kalsifiye yapılarıdır (114). Uterin arterin dağılımı ve simetrisi uterusun kalsifikasyon yapan diğer nedenlerden ayrımını sağlar. Örneğin dejeneratif kalsifiye myom, kontrasepsiyon kalıntıları, residü fetal dokular, intrauterin araçlar ve pamuk çubuğu gibi yabancı cisimler uterusun kalsifikasyon yapan diğer nedenlerdir (25, 26).

6. KORONER ANJİYOGRAFI

Koroner anjiyografi, periferik bir arterden yerleştirilen kateterlerin, koroner arterin orjinine kadar ilerletilmesi ve kateterin içerisinden verilen radyopak maddelerle x- ray altında koroner arter lümen anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir. Koroner anjiyografide tespit edilen lezyonların değerlendirilmesi çoğunlukla operatörün

tecrübesine göre subjektif olarak yapılmaktadır. Lezyonlar sağ koroner, sol ön inen dal ve sol sirkumfleks arterde % 70'den fazla ise, sol ana koroner arterde % 50'den fazla ise ciddi kabul edilirler. Bu lezyonlar kullanılan kateterin çapına oranlanarak mevcut olan darlığın ciddiyeti yönünden değerlendirilir (115).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalına koroner arter hastalığı açısından anjina pektoris olan veya yapılan non invaziv testlerde kardiyak iskemiye düşündürülen bulgusu olan ve anjiyografi yapılması planlanan hastalarda yapılmıştır. Çalışmamıza, anjiyografinin bir gün öncesinde İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde transvajinal ultrasonografi ile uterusun longitudinal kesitinde arkuat arter kalsifikasyonu bakılan 70 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireyler 01.07.2014 ve 01.07.2015 tarihleri arasında seçilmiştir.

Çalışma çift kör, paralel grup, prospektif, randomize klinik çalışma formatında planlandı. Çalışma için gerekli etik kurul onamı alındı. Çalışmaya uterin cerrahi operasyonu geçirmiş olan, önceden tespit edilmiş kardiyak hastalığı olan, uterusu dejenere veya kalsifiye myomları olan, kemoterapi veya pelvik radyoterapi alan hastalar dahil edilmedi. Transvajinal ultrasonografi öncesinde hasta ve yakınına transvajinal ultrasonografinin özellikleri ve muhtemel komplikasyonları anlatıldı; hastanın transvajinal ultrasonografi hakkındaki endişesi giderildi, bilgilendirilmiş hasta onamı alındı. Hastanın mahremiyetine saygı gösterildi, üzerine örtü örtüldü ve pelvik muayenede olduğu gibi her zaman bir refakatçi bulunduruldu. Hasta litotomi pozisyonunda hazırlandı. Kalçaların yukarı kalkması için muayene masasının alt bölümüne yastık konuldu.

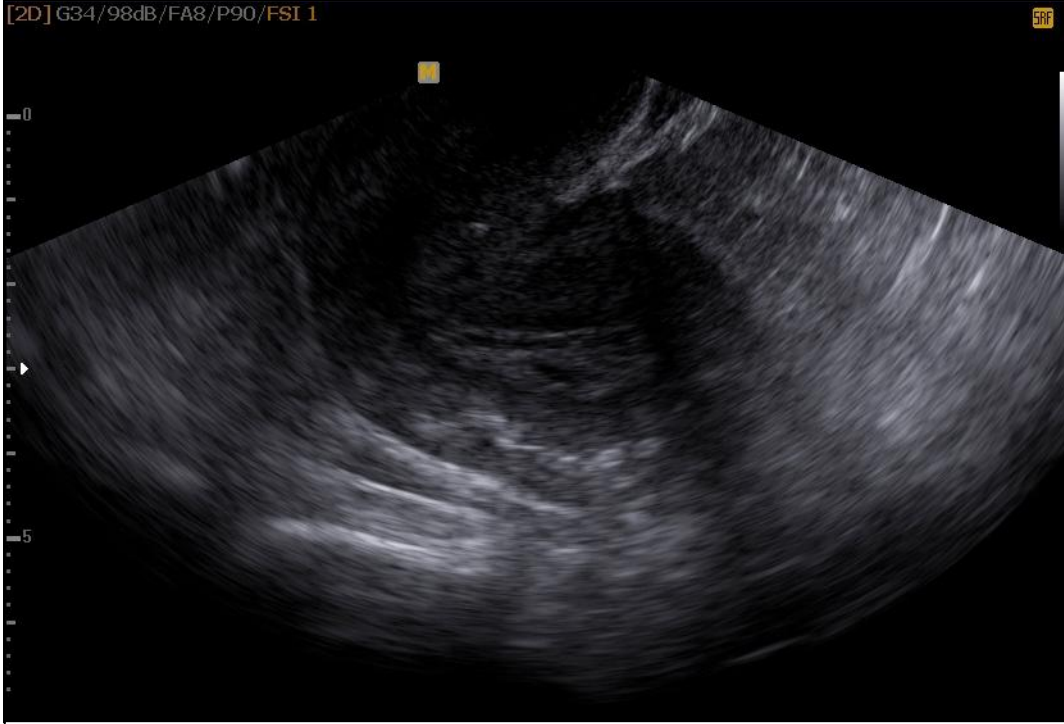
Transduser, uygulamalar arasında dezenfekte edildi. Rutin temizleme, yapılan incelemeden hemen sonra hastanın gözü önünde yapıldı.

Transduser bir prob kılıfı veya kondomla kaplandı. Kondomu yerleştirmeden önce kondomun ucuna yaklaşık 5 ml standart jel konuldu. Kılıf ile transduser arasında hava kabarcığı oluşturulmadı. Transduser tekrar jel sürülerek vajina içine uygulandı ve servikal

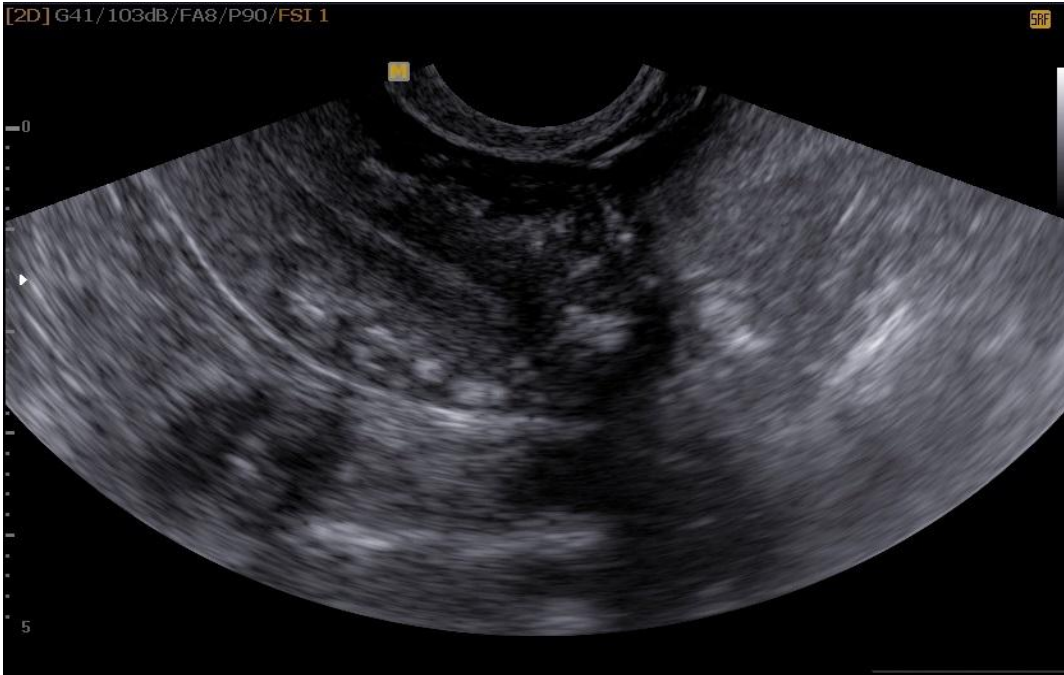
dudaklar etrafında ve forniks içinde hareket ettirilerek, incelenecek uterus ve adneksler en iyi şekilde görüntülendi. Tüm olgulara ultrasonografi öncesinde anamnez ve fizik muayene yapıldı. Pelvik muayenede, serviks ve adneksler değerlendirildi. Kadın doğum kliniğimizde bulunan Medisson marka USG nin transvajinal probu kullanıldı. Tüm hastalara aynı hekim tarafından bakıldı. Transvajinal ultrasonografide uterusun midsagittal longitudinal eksenini alarak arkuat arter kalsifikasyonu arandı. Her hastanın midsagittal longitudinal eksenindeki uterus görüntüleri cihaza kaydedildi. Transvajinal USG görüntüleri arkuat arter kalsifikasyonu açısından arkuat arter kalsifikasyonu yok (şekil 7), fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu var (şekil 8), diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu var (şekil 9) olarak 3 grup halinde sınıflandırıldı.



Şekil 7. Arkuat arter kalsifikasyonu olmayan uterusun transvajinal USG görüntüsü



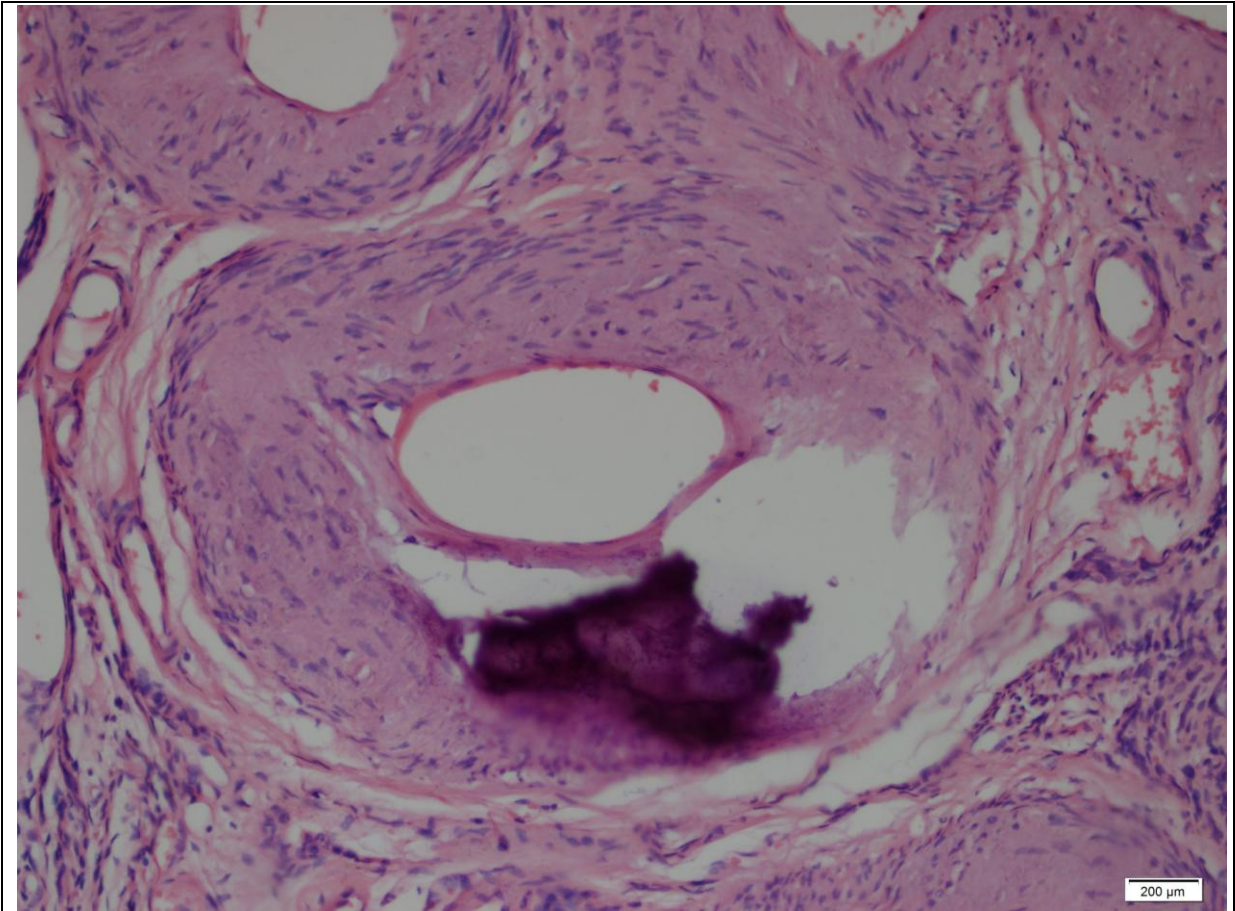
Şekil 8. Fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan uterusun transvajinal USG görüntüsü



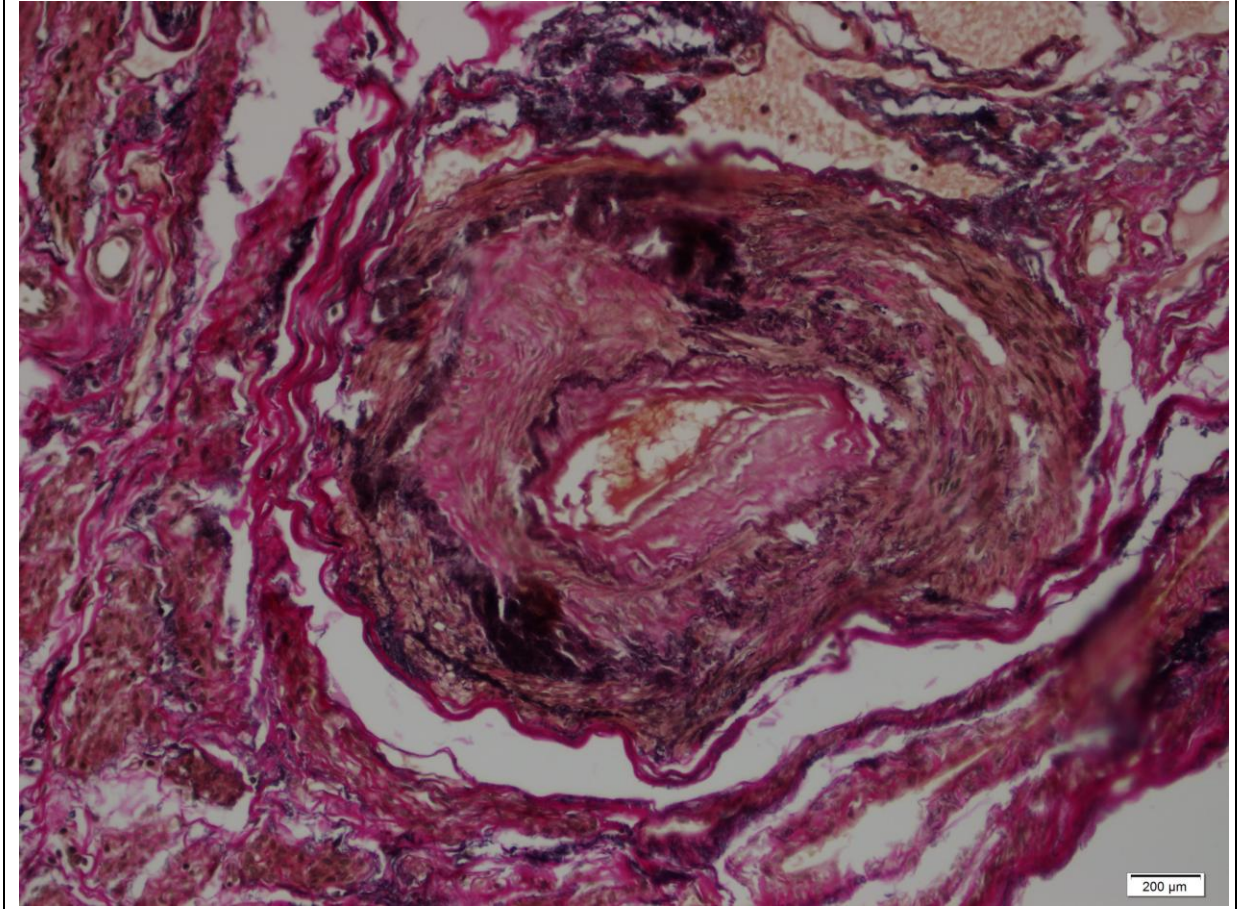
Şekil 9. Diffüz perifer yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan uterusun transvajinal USG görüntüsü

Hastaların önceden ölçülmüş kan lipid düzeyleri ve CRP düzeyleri karşılaştırıldı. 70 hasta anjiyografi sonucuna göre; koroner arter hastalığı yok, non obstruktif koroner arter hastalığı var, obstruktif koroner arter hastalığı var olarak sınıflandırıldı. Hastaların anjiyografileri İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalındaki çalışmaya katılan tek hekim tarafından yapıldı ve yorumlandı. Hiçbir hastada morbitide ve mortalite ile karşılaşılmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan birine uterovajinal prolapsus endikasyonu ile vajinal histerektomi operasyonu yapıldı. Transvajinal ultrasonografi ile uterusun midsagittal longitudinal ekseninde diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu izlendi. Uterusun ultrasonografik haritalaması yapıldı. Operasyon sonrasındaki materyaller bu haritalama doğrultusunda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji Anabilim Dalınca incelendi. Hemotoksilen-eozin ve Elastik-van Gieson ile yapılan boyama ile medial tipte arkuat arter kalsifikasyonu izlendi. Böylece kendi içimizde ultrasonografi ile patolojik tanımımızı konfirme etmiş olduk (şekil 10, 11)



Şekil 10: Hemotoksilen-eozin ile arkuat arterde Mönkeberg' in medial kalsifik sklerozu



Şekil 11: Elastik-van Gieson ile arkuat arterde Mönkeberg' in medial kalsifik sklerozu

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics Version 22 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test ve Ki-Kare trend; sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olmamasından dolayı (Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk $p < 0,05$) iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda Krruskal Wallis H (post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U) istatistiksel analizleri kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çift kör paralel grup prospektif randomize klinik çalışmaya toplam 70 gönüllü hasta dâhil edildi. Hastaların hepsine planlı anjiografiden bir gün önce transvajinal ultrasonografi uygulandı. Hiçbir hastada morbitide ve mortalite ile karşılaşılmadı.

Çalışmaya katılan gönüllülerin demografik verileri ve ek parametreleri Tablo 1’de verilmiştir. Arter kalsifikasyonuna göre yaş, gravide, parite, son adet tarihi (SAT) ve BMI değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Hastaların yaş ortalaması $59,81 \pm 10,15$ idi. Çalışmamızda arkuat arter kalsifikasyonu olmayan hastaların ortalama yaşı $50,96 \pm 6,79$, fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olanların ortalama yaşı $62,53 \pm 8,22$, diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olanların ortalama yaşı ise $67,6 \pm 8,65$ idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($P=0,001$). Arter kalsifikasyonu olmayan olguların yaşları fokal ve diffüz periferik arter kalsifikasyonu olan olguların yaşlarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,001$). Çalışmamızda; arkuat arter kalsifikasyonun yaşla beraber arttığı, diffüz periferik arkuat arter kalsifikasyonun daha yaşlı popülasyonda görüldüğü tespit edildi ($p=0,001$) (Tablo 11).

Hastaların gravidelerinin ortalaması $4,2 \pm 2,25$ idi (Tablo 1). Arkuat arter kalsifikasyonu olmayan hastaların gravidesi ortalama $3,3 \pm 1,66$, fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olanların gravidesi ortalama $4,22 \pm 2,55$, diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olanların gravidesi ortalama $5,53 \pm 1,73$ idi. Çalışmamızda diffüz periferik arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların gravide değerleri, diğer iki grubun gravide değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 11).

Hastaların paritelerinin ortalaması $3,99 \pm 2$ idi (Tablo 1). Arkuat arter kalsifikasyonu olmayan hastaların ortalama paritesi $3,17 \pm 1,47$, fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olanların ortalama paritesi $4,06 \pm 2,19$, diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olanların ortalama paritesi $5,07 \pm 1,83$ idi. Arter kalsifikasyonu olmayan olguların parite değerleri, diffüz periferik arter kalsifikasyonu olan olguların parite değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. ($p=0,006$) (Tablo 11).

Hastaların ortalama SAT değeri $172,73 \pm 131,53$ ay idi. (Tablo 1). Arkuat arter kalsifikasyonu olmayan hastaların ortalama SAT 'ı $175,35 \pm 88,97$ ay , fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olanların ortalama SAT 'ı $195,81 \pm 111,1$ ay, diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olanların ortalama SAT 'ı $272,8 \pm 134,05$ ay idi. Çalışmamızdaki 7 hasta premenopozal dönemde olup diğer 63 hasta post menopozal dönemde idi. Arkuat arter kalsifikasyonu olmayan olguların son adet tarihleri diğer iki grubun son adet tarihlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,001$) (Tablo 11).

Diffüz periferal arter kalsifikasyonu olan olguların yaş, gravide, parite ve SAT değerleri diğer iki grubun değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). (Tablo 10)

Hastaların ortalama vücut kitle indeksleri (VKİ) $31,87 \pm 5,23$ kg/m² idi. Arkuat arter kalsifikasyonu olmayan hastaların ortalama VKİ'si $29,31 \pm 4,74$, fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olanların ortalama VKİ'si $33,44 \pm 5,19$, diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olanların ortalama VKİ'si $32,26 \pm 4,81$ idi. Arter kalsifikasyonu olan VKİ değerleri arter kalsifikasyonu olmayan olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,05$) (Tablo 8).

Arter kalsifikasyonuna göre yaş, gravide, parite, SAT ve VKİ değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,05$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U analizinde; arter kalsifikasyonu olmayan olguların VKİ değerleri fokal arter kalsifikasyonu olan olguların VKİ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,0167$) (Tablo 11).

Hastaların % 77,1'de ek hastalık mevcut olup mevcut hastalıkla ilgili ilaç kullanımı vardı. Hastalardan % 68,6'sı hipertansiyon tanısı ile tedavi alan hastalardı. Ortalama HT yılı $8,58 \pm 5,99$ idi. Hastalardan %44, 3'ü tip 2 DM tanısı ile oral antidiyabetik ya da insülin tedavisini ortalama $7,61 \pm 5,9$ yıldır almakta idi.

Hastalardan %24,3'ü hayatının belli döneminde intrauterin araç ile kontrasepsiyon sağlamıştı. Ortalama $9,59 \pm 9,62$ yıl RIA kullanmıştı. Hastalardan %15,7'si hayatının belli döneminde oral kontrasepsiyon ile kontrasepsiyon sağlamıştı. Ortalama $5,27 \pm 4,86$ yıl OKS kullanmıştı.

Hastalardan %27,1'i hayatının belli döneminde sigara kullanmıştı. Ortalama $26,4 \pm 10,08$ yıl sigara kullanılmıştı.

RIA öyküsü, sigara kullanım öyküsü, OKS kullanımı öyküsü, DM ilk tanısından itibaren geçen süre, hipertansiyon (HT) tansından itibaren geçen süre, kan total kolesterol,

trigliserit, LDL, HDL kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Hastaların 42' sinde (%60, 9) birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce KAH gelişiminin olduğu öğrenildi. Kardiyak aile öyküsü varlığı yüksekliği oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,004$) (Tablo 6).

Fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan grup ile diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan grupların, kardiyak aile öyküsü varlığı oranları incelendiğinde; diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonunda kardiyak aile öyküsünün varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,003$) (Tablo 12).

Çalışmamızda arkuat arter kalsifikasyonu olanlar ile olmayanlar arasında diyabetes mellitus hastalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,103$) (Tablo 4). Ancak; fokal arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların DM varlığı oranları diğer iki grupun değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,020$) (Tablo 4).

Fokal arkuat arter kalsifikasyonu olan grup ile diffüz periferal arkuat arter kalsifikasyonu olan grupların anjiyografi sonucu, kardiyak aile öyküsü varlığı ve CRP oranları incelendiğinde; diffüz periferal arkuat arter kalsifikasyonunda anjiyografi sonucu, kardiyak aile öyküsünün varlığı ve CRP yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,003$) (Tablo 12).

HT varlığına göre arkuat arter kalsifikasyonu olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,039$) (Tablo 4). Ancak; fokal arkuat arter kalsifikasyonu olan grup ile diffüz periferal arkuat arter kalsifikasyonu olan gruplar HT varlığına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Hastalardan %52,9'unda CRP değeri yüksek olarak bulundu. Çalışmamızda olguların CRP yüksekliğine göre arkuat arter kalsifikasyon varlığı oranları dağılımı incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4). Fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan grup ile diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan gruplar CRP yüksekliği açısından incelendiğinde; diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonunda CRP yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$) (Tablo 12).

Kardioloji kliniğince yapılan anjiyografilerin 28(%40)'inde normal koroner anjiyografi olduğu, hastaların 14(%20)'ünde non-obstruktif koroner arter hastalığı olduğu, 28(%40)inde

obsturiktif koroner arter hastalığı olduğu raporlandı. Tarafımızca yapılan transvajinal ultrasonografilerde 23(%32,9) hastada arkuat arter kalsifikasyonuna rastlanmadı; 32(%45,7)'sinde fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonuna, 15(%21,4)'inde diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonuna rastlandı. Transvajinal ultrasonografi ile arkuat arter kalsifikasyonu saptanmayan 23(%32,9) hastanın 22(%95,7) sinin koroner anjiografi sonucu normal olarak saptandı. 1(%4,3)'inde transvajinal ultrasonografi ile arkuat arter kalsifikasyonu saptanmamış olup koroner anjiografi sonucu non obsturiktif koroner arter hastalığı olarak raporlandı. Anjiografi sonucunda koroner hastalığı olmayan grup ile transvajinal ultrasonografi ile arkuat arter kalsifikasyonu olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,001$)(tablo 2).

Transvajinal USG ile fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu saptanan 32(%45,7) hastanın, 6(%18,8) sinin koroner anjiografi sonucu normal; 12(%37,5)'sinin koroner anjiografi sonucu non obsturiktif koroner arter hastalığı; 14(%43,8) ünün koroner anjiografi sonucu obsturiktif koroner arter hastalığı olarak saptandı. Anjiografi sonuçları ile fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyon varlığı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$) (tablo 3).

Transvajinal USG ile diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu saptanan 15(%21,4) hastanın, 1(%6,7)inin koroner anjiografi sonucu non obsturiktif koroner arter hastalığı; 14(%93,3) ünün koroner anjiografi sonucu obsturiktif koroner arter hastalığı olarak saptandı. Anjiografi sonucunda obsturiktif koroner arter hastalığı ile diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyon varlığı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$)(tablo 3).

Tablo 1: Olguların özellikleri

		N	%	Ort.±SS	Min.-Max.
Yaş				59, 81±10, 15	41-81
Gravida				4, 2±2, 25	1-15
Parite				3, 99±2	1-12
Son adet tarihi (Ay)				172, 73±131, 53	1-552
BMI				31, 87±5, 23	19, 1-49, 8
Ek hastalık	Yok	16	22, 9		
	Var	54	77, 1		
İlaç kullanım öyküsü	Yok	16	22, 9		
	Var	54	77, 1		
RIA öyküsü	Var	17	24, 3	9, 59±9, 62	1-39
	Yok	53	75, 7		
Sigara kullanımı	Var	19	27, 1	26, 74±10, 08	3-50
	Yok	51	72, 9		
OKS kullanımı öyküsü	Var	11	15, 7		
	Yok	59	84, 3		
	OKS yılı			5, 27±4, 86	1-15
HT	Yok	22	31, 4		
	Var	48	68, 6		
	HT yılı			8, 58±5, 99	1-30
DM	Yok	39	55, 7		
	Var	31	44, 3		
	DM yılı			7, 61±5, 9	1-23
Kardiyak aile öyküsü	Yok	27	39, 1		
	Var	42	60, 9		
TG	Normal (<150 mg/dl)	33	47, 1		
	Yüksek (>150 mg/dl)	37	52, 9		
T.Kol.	Normal (<240 mg/dl)	51	72, 9		
	Yüksek (>240 mg/dl)	19	27, 1		
HDL	Yüksek (>50 mg/dl)	27	38, 6		
	Düşük (<50 mg/dl)	43	61, 4		
LDL	Normal (<160 mg/dl)	58	82, 9		
	Yüksek (>160 mg/dl)	12	17, 1		
CRP	Normal (<0, 82 mg/dl)	33	47, 1		
	Yüksek (>0, 82 mg/dl)	37	52, 9		
Arter Kalsifikasyon	Yok	23	32, 9		
	Var	47	67, 1		
Arter Kalsifikasyon	Yok	23	32, 9		
	Fokal	32	45, 7		
	Diffüz periferal	15	21, 4		
Arter Kalsifikasyon	Fokal	32	68, 1		
	Diffüz periferal	15	31, 9		
Anjio sonucu	Normal	28	40, 0		
	Non-obsturiktif	14	20, 0		
	Obsturiktif	28	40, 0		

Tablo 2: Anjiografi sonucuna göre arkuat arter kalsifikasyon varlığı oranları dağılımı

		Arter Kalsifikasyon				Total		p
		Yok		Var		n	%	
		n	%	N	%			
Anjio sonucu	Normal	22	95,7	6	12,8	28	40,0	0,001
	Non-obstruktif	1	4,3	13	27,7	14	20,0	
	Obstruktif	0	0,0	28	59,6	28	40,0	
Total		23	32,9	47	67,1	70	100,0	

Ki-Kare trend analizi

Anjiografi sonuçları ile arkuat arter kalsifikasyon varlığı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 3: Anjiografi sonucuna göre arkuat arter kalsifikasyonu dağılımı

		Arter Kalsifikasyon						Total		p
		Yok		Fokal		Diffüz periferel		n	%	
		n	%	n	%	n	%			
Anjio sonucu	Normal	22	95,7	6	18,8	0	0,0	28	40,0	0,001
	Non-obstruktif	1	4,3	12	37,5	1	6,7	14	20,0	
	Obstruktif	0	0,0	14	43,8	14	93,3	28	40,0	
Total		23	32,9	32	45,7	15	21,4	70	100,0	

Fisher's Exact test

Anjiografi sonuçları ile arkuat arter kalsifikasyonu oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 4: Olguların klinik özelliklerine göre arkuat arter kalsifikasyon varlığı oranları dağılımı

		Arter Kalsifikasyon				Total		p
		Yok		Var		n	%	
		n	%	n	%			
Ek hastalık	Yok	8	34,8	8	17,0	16	22,9	0,096
	Var	15	65,2	39	83,0	54	77,1	
İlaç kullanım öyküsü	Yok	8	34,8	8	17,0	16	22,9	0,096
	Var	15	65,2	39	83,0	54	77,1	
RİA öyküsü	Yok	17	73,9	36	76,6	53	75,7	0,806
	Var	6	26,1	11	23,4	17	24,3	
Sigara kullanımı	Yok	17	73,9	34	72,3	51	72,9	0,889
	Var	6	26,1	13	27,7	19	27,1	
OKS kullanımı öyküsü	Yok	18	78,3	41	87,2	59	84,3	0,485
	Var	5	21,7	6	12,8	11	15,7	
HT	Yok	11	47,8	11	23,4	22	31,4	0,039
	Var	12	52,2	36	76,6	48	68,6	
DM	Yok	16	69,6	23	48,9	39	55,7	0,103
	Var	7	30,4	24	51,1	31	44,3	
Kardiyak aile öyküsü	Yok	11	47,8	16	34,8	27	39,1	0,295
	Var	12	52,2	30	65,2	42	60,9	
TG	Normal (<150 mg/dl)	13	56,5	20	42,6	33	47,1	0,271
	Yüksek (>150 mg/dl)	10	43,5	27	57,4	37	52,9	
T.Kol.	Normal (<240 mg/dl)	19	82,6	32	68,1	51	72,9	0,199
	Yüksek (>240 mg/dl)	4	17,4	15	31,9	19	27,1	
HDL	Yüksek (>50 mg/dl)	11	47,8	16	34,0	27	38,6	0,266
	Düşük (<50 mg/dl)	12	52,2	31	66,0	43	61,4	
LDL	Normal (<160 mg/dl)	19	82,6	39	83,0	58	82,9	1,000
	Yüksek (>160 mg/dl)	4	17,4	8	17,0	12	17,1	
CRP	Normal (<0,82 mg/dl)	19	82,6	14	29,8	33	47,1	0,001
	Yüksek (>0,82 mg/dl)	4	17,4	33	70,2	37	52,9	
Total		23	32,9	47	67,1	70	100,0	

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Olguların klinik özelliklerine göre arkuat arter kalsifikasyon varlığı oranları dağılımı incelendiğinde; HT varlığı ve CRP yüksekliğine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 5: Anjiografi sonucu ve diğer özelliklerine göre fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyon oranları dağılımı

		Arter Kalsifikasyon (Fokal)				Total		p
		Fokal		Yok+Diffüz				
		n	%	n	%	n	%	
Anjio sonucu	Normal	6	18,8	22	57,9	28	40,0	0,001
	Non-obstruktif	12	37,5	2	5,3	14	20,0	
	Obstruktif	14	43,8	14	36,8	28	40,0	
Ek hastalık	Yok	7	21,9	9	23,7	16	22,9	0,857
	Var	25	78,1	29	76,3	54	77,1	
İlaç kullanım öyküsü	Yok	7	21,9	9	23,7	16	22,9	0,857
	Var	25	78,1	29	76,3	54	77,1	
RIA öyküsü	Yok	23	71,9	30	78,9	53	75,7	0,492
	Var	9	28,1	8	21,1	17	24,3	
Sigara kullanımı	Yok	23	71,9	28	73,7	51	72,9	0,865
	Var	9	28,1	10	26,3	19	27,1	
OKS kullanımı öyküsü	Yok	27	84,4	32	84,2	59	84,3	0,985
	Var	5	15,6	6	15,8	11	15,7	
HT	Yok	9	28,1	13	34,2	22	31,4	0,585
	Var	23	71,9	25	65,8	48	68,6	
DM	Yok	13	40,6	26	68,4	39	55,7	0,020
	Var	19	59,4	12	31,6	31	44,3	
Kardiyak aile öyküsü	Yok	15	48,4	12	31,6	27	39,1	0,155
	Var	16	51,6	26	68,4	42	60,9	
TG	Normal (<150 mg/dl)	15	46,9	18	47,4	33	47,1	0,967
	Yüksek (>150 mg/dl)	17	53,1	20	52,6	37	52,9	
T.Kol.	Normal (<240 mg/dl)	24	75,0	27	71,1	51	72,9	0,711
	Yüksek (>240 mg/dl)	8	25,0	11	28,9	19	27,1	
HDL	Yüksek (>50 mg/dl)	11	34,4	16	42,1	27	38,6	0,508
	Düşük (<50 mg/dl)	21	65,6	22	57,9	43	61,4	
LDL	Normal (<160 mg/dl)	27	84,4	31	81,6	58	82,9	0,757
	Yüksek (>160 mg/dl)	5	15,6	7	18,4	12	17,1	
CRP	Normal (<0,82 mg/dl)	12	37,5	21	55,3	33	47,1	0,138
	Yüksek (>0,82 mg/dl)	20	62,5	17	44,7	37	52,9	
Total		32	45,7	38	54,3	70	100,0	

Ki-Kare trend analizi, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Anjiografi sonucu ve diğer özelliklerine göre fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyon oranları dağılımı incelendiğinde; anjiografi sonucu ve DM varlığı oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 6: Anjiyografi sonucu ve diğer özelliklerine göre diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyon oranları dağılımı

		Arter Kalsifikasyon (Diffüz periferal)				Total		p
		Diffüz periferal		Yok+Fokal				
		N	%	n	%	n	%	
Anjiyo sonucu	Normal	0	0,0	28	50,9	28	40,0	0,001
	Non-obstruktif	1	6,7	13	23,6	14	20,0	
	Obstruktif	14	93,3	14	25,5	28	40,0	
Ek hastalık	Yok	1	6,7	15	27,3	16	22,9	0,163
	Var	14	93,3	40	72,7	54	77,1	
İlaç kullanım öyküsü	Yok	1	6,7	15	27,3	16	22,9	0,163
	Var	14	93,3	40	72,7	54	77,1	
RİA öyküsü	Yok	13	86,7	40	72,7	53	75,7	0,330
	Var	2	13,3	15	27,3	17	24,3	
Sigara kullanımı	Yok	11	73,3	40	72,7	51	72,9	1,000
	Var	4	26,7	15	27,3	19	27,1	
OKS kullanımı öyküsü	Yok	14	93,3	45	81,8	59	84,3	0,435
	Var	1	6,7	10	18,2	11	15,7	
HT	Yok	2	13,3	20	36,4	22	31,4	0,121
	Var	13	86,7	35	63,6	48	68,6	
DM	Yok	10	66,7	29	52,7	39	55,7	0,335
	Var	5	33,3	26	47,3	31	44,3	
Kardiyak aile öyküsü	Yok	1	6,7	26	48,1	27	39,1	0,004
	Var	14	93,3	28	51,9	42	60,9	
TG	Normal (<150 mg/dl)	5	33,3	28	50,9	33	47,1	0,227
	Yüksek (>150 mg/dl)	10	66,7	27	49,1	37	52,9	
T.Kol.	Normal (<240 mg/dl)	8	53,3	43	78,2	51	72,9	0,098
	Yüksek (>240 mg/dl)	7	46,7	12	21,8	19	27,1	
HDL	Yüksek (>50 mg/dl)	5	33,3	22	40,0	27	38,6	0,638
	Düşük (<50 mg/dl)	10	66,7	33	60,0	43	61,4	
LDL	Normal (<160 mg/dl)	12	80,0	46	83,6	58	82,9	0,711
	Yüksek (>160 mg/dl)	3	20,0	9	16,4	12	17,1	
CRP	Normal (<0,82 mg/dl)	2	13,3	31	56,4	33	47,1	0,003
	Yüksek (>0,82 mg/dl)	13	86,7	24	43,6	37	52,9	
Total		15	21,4	55	78,6	70	100,0	

Ki-Kare trend analizi, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Anjiyografi sonucu ve diğer özelliklerine göre diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyon oranları dağılımı incelendiğinde; anjiyografi sonucu, kardiyak aile öyküsü varlığı ve CRP yüksekliği oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 7: Olguların klinik özelliklerine göre arkuat arter kalsifikasyon varlığı oranları dağılımı

		Arter Kalsifikasyon						Total		p
		Yok		Fokal		Diffüz periferal				
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Ek hastalık	Yok	8	34,8	7	21,9	1	6,7	16	22,9	0,145
	Var	15	65,2	25	78,1	14	93,3	54	77,1	
İlaç kullanım öyküsü	Yok	8	34,8	7	21,9	1	6,7	16	22,9	0,145
	Var	15	65,2	25	78,1	14	93,3	54	77,1	
RİA öyküsü	Yok	17	73,9	23	71,9	13	86,7	53	75,7	0,591
	Var	6	26,1	9	28,1	2	13,3	17	24,3	
Sigara kullanımı	Yok	17	73,9	23	71,9	11	73,3	51	72,9	1,000
	Var	6	26,1	9	28,1	4	26,7	19	27,1	
OKS kullanımı öyküsü	Yok	18	78,3	27	84,4	14	93,3	59	84,3	0,535
	Var	5	21,7	5	15,6	1	6,7	11	15,7	
HT	Yok	11	47,8	9	28,1	2	13,3	22	31,4	0,078
	Var	12	52,2	23	71,9	13	86,7	48	68,6	
DM	Yok	16	69,6	13	40,6	10	66,7	39	55,7	0,065
	Var	7	30,4	19	59,4	5	33,3	31	44,3	
Kardiyak aile öyküsü	Yok	11	47,8	15	48,4	1	6,7	27	39,1	0,014
	Var	12	52,2	16	51,6	14	93,3	42	60,9	
TG	Normal (<150 mg/dl)	13	56,5	15	46,9	5	33,3	33	47,1	0,375
	Yüksek (>150 mg/dl)	10	43,5	17	53,1	10	66,7	37	52,9	
T.Kol.	Normal (<240 mg/dl)	19	82,6	24	75,0	8	53,3	51	72,9	0,170
	Yüksek (>240 mg/dl)	4	17,4	8	25,0	7	46,7	19	27,1	
HDL	Yüksek (>50 mg/dl)	11	47,8	11	34,4	5	33,3	27	38,6	0,537
	Düşük (<50 mg/dl)	12	52,2	21	65,6	10	66,7	43	61,4	
LDL	Normal (<160 mg/dl)	19	82,6	27	84,4	12	80,0	58	82,9	0,916
	Yüksek (>160 mg/dl)	4	17,4	5	15,6	3	20,0	12	17,1	
CRP	Normal (<0,82 mg/dl)	19	82,6	12	37,5	2	13,3	33	47,1	0,001
	Yüksek (>0,82 mg/dl)	4	17,4	20	62,5	13	86,7	37	52,9	
Total		23	32,9	32	45,7	15	21,4	70	100,0	

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Olguların klinik özelliklerine göre arkuat arter kalsifikasyon varlığı oranları dağılımı incelendiğinde; kardiyak aile öyküsü varlığı ve CRP yüksekliğine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 8: Arkuat arter kalsifikasyonu varlığına göre yaş, gravida, parite, son adet tarihi, RİA öyküsü, sigara adedi, OKS-HT-DM yılı ve BMI değerleri ortalama dağılımı

	Arter Kalsifikasyon		P
	Yok	Var	
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş	50, 96±6, 79	64, 15±8, 6	0, 001
Gravida	3, 3±1, 66	4, 64±2, 38	0, 007
Parite	3, 17±1, 47	4, 39±2, 11	0, 010
Son adet tarihi (Ay)	75, 35±88, 97	220, 38±122, 9	0, 001
RİA öyküsü	7, 5±5, 54	10, 73±11, 35	0, 758
Sigara kullanımı	23, 33±10, 88	28, 31±9, 72	0, 564
OKS kullanımı öyküsü (yıl)	3, 4±3, 21	6, 83±5, 71	0, 355
HT yılı	9, 83±8, 09	8, 17±5, 18	0, 701
DM yılı	7, 14±6, 12	7, 75±5, 97	0, 740
BMI	29, 31±4, 74	33, 06±5, 05	0, 005

Mann Whitney u analizi

Arkuat arter kalsifikasyonu varlığına göre yaş, gravida, parite, son adet tarihi, RİA öyküsü, sigara adedi, OKS-HT-DM yılı ve BMI değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde; arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların yaş, gravida, parite, son adet tarihi ve BMI değerleri arter kalsifikasyonu olmayan olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı **yüksek** bulundu ($p < 0, 05$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0, 05$)

Tablo 9: Fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu varlığına göre yaş, gravida, parite, son adet tarihi, RİA öyküsü, sigara adedi, OKS-HT-DM yılı ve BMI değerleri ortalama dağılımı

	Arter Kalsifikasyon (Fokal)		P
	Fokal	Yok+Diffüz	
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş	62, 53±8, 22	57, 53±11, 12	0, 035
Gravida	4, 22±2, 55	4, 18±2	0, 843
Parite	4, 06±2, 19	3, 92±1, 85	0, 859
Son adet tarihi (Ay)	195, 81±111, 1	153, 29±145, 16	0, 145
RİA öyküsü	11, 44±12, 5	7, 5±4, 87	0, 806
Sigara kullanımı	30±10, 48	23, 8±9, 24	0, 265
OKS kullanımı öyküsü (yıl)	6, 2±6, 14	4, 5±3, 94	0, 781
HT yılı	7, 3±5, 46	9, 76±6, 31	0, 119
DM yılı	6, 63±4, 76	9, 17±7, 32	0, 463
BMI	33, 44±5, 19	30, 51±4, 93	0, 028

Mann Whitney u analizi

Fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu varlığına göre yaş, gravida, parite, son adet tarihi, RİA öyküsü, sigara adedi, OKS-HT-DM yılı ve BMI değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde; fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların yaş ve BMI değerleri arkuat arter kalsifikasyonu olmayan ve diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı **yüksek** bulundu ($p < 0, 05$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0, 05$).

Tablo 10: Diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonuna göre yaş, gravida, parite, son adet tarihi, RİA öyküsü, sigara adedi, OKS-HT-DM yılı ve BMI değerleri ortalama dağılımı

	Arter Kalsifikasyon (Diffüz periferal)		P
	Diffüz periferal	Yok+Fokal	
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş	67, 6±8, 65	57, 69±9, 53	0, 001
Gravida	5, 53±1, 73	3, 84±2, 25	0, 001
Parite	5, 07±1, 83	3, 69±1, 95	0, 006
Son adet tarihi (Ay)	272, 8±134, 05	145, 44±117, 93	0, 001
RİA öyküsü	7, 5±3, 54	9, 87±10, 21	0, 939
Sigara kullanımı	24, 5±7, 59	27, 33±10, 79	0, 479
OKS kullanımı öyküsü (yıl)	10±	4, 8±4, 85	0, 262
HT yılı	9, 69±4, 42	8, 17±6, 48	0, 168
DM yılı	12±8, 6	6, 77±5, 04	0, 177
VKİ	32, 26±4, 81	31, 76±5, 37	0, 600

Mann Whitney u analizi

Diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonuna göre yaş, gravida, parite, son adet tarihi, RİA öyküsü, sigara adedi, OKS-HT-DM yılı ve BMI değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde; diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların yaş, gravida, parite ve son adet tarihi değerleri arkuat arter kalsifikasyonu olmayan ve fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0, 05$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0, 05$).

Tablo 11:Arkuat arter kalsifikasyonuna göre yaş, gravida, parite, son adet tarihi, RİA öyküsü, sigara adedi, OKS-HT-DM yılı ve BMI değerleri ortalama dağılımı

	Arter Kalsifikasyon			p
	Yok	Fokal	Diffüz periferal	
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş	50, 96±6, 79	62, 53±8, 22	67, 6±8, 65	0, 001
Gravida	3, 3±1, 66	4, 22±2, 55	5, 53±1, 73	0, 001
Parite	3, 17±1, 47	4, 06±2, 19	5, 07±1, 83	0, 006
Son adet tarihi (Ay)	75, 35±88, 97	195, 81±111, 1	272, 8±134, 05	0, 001
RİA öyküsü	7, 5±5, 54	11, 44±12, 5	7, 5±3, 54	0, 954
Sigara kullanımı	23, 33±10, 88	30±10, 48	24, 5±7, 59	0, 528
OKS kullanımı öyküsü (yıl)	3, 4±3, 21	6, 2±6, 14	10±	0, 437
HT yılı	9, 83±8, 09	7, 3±5, 46	9, 69±4, 42	0, 251
DM yılı	7, 14±6, 12	6, 63±4, 76	12±8, 6	0, 403
BMI	29, 31±4, 74	33, 44±5, 19	32, 26±4, 81	0, 016

Kruskal Wallis H analizi

Arkuat arter kalsifikasyonuna göre yaş, gravida, parite, son adet tarihi ve BMI değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0, 05$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U analizinde;

Arkuat arter kalsifikasyonu olmayan olguların yaşları, fokal ve diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların yaşlarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0, 0167$)

Diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların gravida değerleri arkuat arter kalsifikasyonu olmayan ve fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların gravida değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0, 0167$).

Arkuat arter kalsifikasyonu olmayan olguların parite değerleri diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların parite değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0, 0167$).

Arkuat arter kalsifikasyonu olmayan olguların son adet tarihleri fokal ve diffüz periferal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların son adet tarihlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0, 0167$).

Arkuat arter kalsifikasyonu olmayan olguların BMI değerleri fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların BMI değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0, 0167$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 12: Anjiyografi sonucu ve diğer özelliklerine göre Fokal ve Diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyon oranları dağılımı

		Arter Kalsifikasyon				Total		p
		Fokal		Diffüz periferik				
		n	%	n	%	n	%	
Anjiyo sonucu	Normal	6	18,8	0	0,0	6	12,8	0,003
	Non-obstruktif	12	37,5	1	6,7	13	27,7	
	Obstruktif	14	43,8	14	93,3	28	59,6	
Ek hastalık	Yok	7	21,9	1	6,7	8	17,0	0,406
	Var	25	78,1	14	93,3	39	83,0	
İlaç kullanım öyküsü	Yok	7	21,9	1	6,7	8	17,0	0,406
	Var	25	78,1	14	93,3	39	83,0	
RİA öyküsü	Yok	23	71,9	13	86,7	36	76,6	0,461
	Var	9	28,1	2	13,3	11	23,4	
Sigara kullanımı	Yok	23	71,9	11	73,3	34	72,3	1,000
	Var	9	28,1	4	26,7	13	27,7	
OKS kullanımı öyküsü	Yok	27	84,4	14	93,3	41	87,2	0,648
	Var	5	15,6	1	6,7	6	12,8	
HT	Yok	9	28,1	2	13,3	11	23,4	0,461
	Var	23	71,9	13	86,7	36	76,6	
DM	Yok	13	40,6	10	66,7	23	48,9	0,096
	Var	19	59,4	5	33,3	24	51,1	
Kardiyak aile öyküsü	Yok	15	48,4	1	6,7	16	34,8	0,005
	Var	16	51,6	14	93,3	30	65,2	
TG	Normal (<150 mg/dl)	15	46,9	5	33,3	20	42,6	0,381
	Yüksek (>150 mg/dl)	17	53,1	10	66,7	27	57,4	
T.Kol.	Normal (<240 mg/dl)	24	75,0	8	53,3	32	68,1	0,184
	Yüksek (>240 mg/dl)	8	25,0	7	46,7	15	31,9	
HDL	Yüksek (>50 mg/dl)	11	34,4	5	33,3	16	34,0	0,944
	Düşük (<50 mg/dl)	21	65,6	10	66,7	31	66,0	
LDL	Normal (<160 mg/dl)	27	84,4	12	80,0	39	83,0	0,697
	Yüksek (>160 mg/dl)	5	15,6	3	20,0	8	17,0	
CRP	Normal (<0,82 mg/dl)	12	37,5	2	13,3	14	29,8	0,170
	Yüksek (>0,82 mg/dl)	20	62,5	13	86,7	33	70,2	
Total		32	68,1	15	31,9	47	100,0	

Ki-Kare trend analizi, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Anjiyografi sonucu ve diğer özelliklerine göre fokal diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyon oranları dağılımı incelendiğinde; anjiyografi sonucu ve kardiyak aile öyküsü varlığı oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Bu kesitsel çalışmada, koroner arter hastalığının bilinen majör risk faktörlerinin yanında, arkuat arter kalsifikasyonunun varlığının ve derecesinin koroner arter hastalığına eşlik edip etmediği araştırıldı. Koroner arter hastalığı açısından anjina pektoris olan veya yapılan non invaziv testlerde kardiyak iskemiye düşündürülen bulgusu olan ve anjiyografi yapılması planlanan hastalara anjiyografinin 1 gün öncesinde transvajinal ultrasonografi ile uterusun longitudinal kesitinde arkuat arter kalsifikasyonu bakıldı. Bu çalışmanın bulgularına göre gruplar arasında, anjiyografi sonucunda koroner arter hastalığı olmayan grup ile transvajinal ultrasonografi ile arkuat arter kalsifikasyonu olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Transvajinal ultrasonografi ile tespit edilen, fokal yerleşimli ve diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu varlığı ile anjiyografi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Kardiyovasküler hastalıklar özellikle kadınlarda olmak üzere morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Bu hastalıklar sağlık harcamalarının en büyük miktarını oluşturmaktadır. Son yıllarda koroner arter hastalığının mortalitesi azalmasına rağmen %30-50 oranında ani ve fatal sonuçlanan akut koroner sendromun olması asıl problemdir (10). Koroner arter hastalarının %75 inin Koroner arter hastalığı semptomu olmayan ve standart stres testlerini sorunsuz tamamlamış, subklinik hastalığı olan asemptomatik koroner arter hastaları olduğu tahmin edilmektedir. Koroner arter hastalığından ölen olguların %20 sinde koroner arter semptomları ilk ve son kez prezente olmuştur (11). Bu yüzden akut MI ve serebrovasküler gibi vasküler komplikasyonlar gelişmeden yıllarca sessiz olarak ilerler. Avrupa ölüm istatistikleri neredeyse her dakikada bir kardiyovasküler hastalıktan ölümün gerçekleştiğini bildirmektedir (12).

KVH sistemik arteriyel hastalıkla ilişkilidir. Arteriyel kalsifikasyonlar genel olarak aterosklerotik hastalıkların bir göstergesi olarak dikkati çekmektedir ve bu nedenle gelecekteki kardiyovasküler olayların tahmini için bir belirteçtir (1).

Koroner arter hastalığı tanısında konvansiyonel koroner anjiyografi altın standarttır. Çok ciddi bir sağlık problemi olan koroner arter hastalığının erken tanısı, tedavisi ve önlenmesi toplum sağlığı ve maliyet yönünden önemlidir. Maliyet etkinliği ve komplikasyon riski düşük, güvenilir, etkin tanı ve tarama yöntemleri bu sağlık sorununun çözümünde yardımcı olmaktadır.

Son yıllarda major aterosklerotik hastalık sürecini inceleyen non invaziv görüntüleme teknolojilerinde gelişmeler meydana gelmiştir. Bu görüntüleme yöntemleri arasından USG diğer yöntemlere nazaran ulaşım kolaylığı ve düşük maliyetli olması nedeniyle tercih sebebi olarak öne çıkmaktadır (20).

Daha önce yapılan çalışmalarda radyolojik olarak saptanan koroner arter, torasik aorta ve abdominal aortadaki kalsifikasyonların artmış KAH prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (107). Literatürde arkuat arter kalsifikasyonu ile KAH arasındaki ilişkiyi çeşitli yönleriyle inceleyen bir çalışma olmamasına rağmen arkuat arter kalsifikasyonunun aterosklerozun bir göstergesi olarak kabul eden, sonografik olarak arkuat arter kalsifikasyonu ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışma mevcuttur (21, 22, 23, 24).

Çalışmamızda sonografik olarak diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu saptanan hastaların yapılan anjiyografi sonucuna göre; hastaların hepsinde nonobstruktif ve obstruktif olmak üzere koroner arter hastalığı saptandı. Üstelik bu grupta obstruktif koroner arter hastalığı %93,3 olarak yüksek oranda korele idi. Transvajinal ultrasonografi ile fokal yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu saptanan hastaların yapılan anjiyografi sonucuna göre, büyük çoğunluğu (%43,8) obstruktif tipte olmak üzere %81,3'ünde koroner arter hastalığı doğrulandı. Sonografik olarak arkuat arter kalsifikasyonu saptanmayan hastaların %95,7'sinde koroner anjiyografi sonucu normal idi. Bu bulgular doğrultusunda rutin jinekolojik muayenenin vazgeçilmez bir parçası olan transvajinal ultrasonografi ile saptanan arkuat arter kalsifikasyonu ve özellikle diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu, konvansiyonel risk skorlama yöntemleri ile birlikte kullanıldığında koroner arter hastalığı

tanısında ek katkıda bulunabilir. Bu sebeple arkuat arter kalsifikasyonu Koroner arter aterosklerozunun erken bir göstergesi olabilir.

Medial arterial kalsifikasyon esas olarak yaşlanma, dm, renal yetmezlikli toplumlarda baskın olarak muskuler tip arterlerde (femoral, tibial, uterin arterlerde) bulunur (107, 108). Çalışmamızda hastaların üre, kreatinin, kalsiyum ve fosfor değerleri normal olup hastalar böbrek yetmezliği açısından dışlanmıştır. Medial kalsifikasyonun saf formu; arterial lümeneye doğru uzanmayan damarın konsentrik daralması olup arterosklerozis ve arterial sertleşmede damar fonksiyonunu arteriyel sertliği teşvik ederek bozar (116). Anormal arterial basınç dalgalarının sonucunda (sistolik basıncın artması, diastolik basıncın azalması ve yüksek basınç farkı) ve artan karakteristik aort empedansı ile aortadaki impulsların değişmesi (atım hacmi) ile arterial sertliğin oluştuğu ve arteroskleroza sebep olduğu düşünülmektedir (117). Çalışmamızda premenopozal dönemdeki 7 hastanın hiçbirinde arkuat arter kalsifikasyonu saptanmamıştır. Postmenopozal dönemde olan 63 hastanın ise 16'sında arkuat arter kalsifikasyonu saptanmamış olup, bu hastaların 15'inde koroner anjiyografi ile de koroner arter hastalığı olmadığı doğrulanmıştır. Postmenopozal dönemdeki arkuat arter kalsifikasyonun yaşla beraber arttığı çalışmamızda saptanmıştır. Ancak; postmenopozal dönemdeki 16 hastada arkuat arter kalsifikasyonunun saptanmaması arkuat arter kalsifikasyonun etiolojisinin tamamen senil olduğu fikrinden bizi uzaklaştırmakta ve postmenopozal dönemde arkuat arter kalsifikasyonunun önemini vurgulamaktadır. Aksi takdirde premenopozal dönemdeki tüm hastalarda arkuat arter kalsifikasyonunun saptanmaması gibi tüm postmenopozal hastalarda arkuat arter kalsifikasyonunun saptanmış olması gerekirdi. Çalışmamızdaki bulgularda da gösterildiği gibi postmenopozal dönemdeki tüm hastalarda kalsifikasyonun olmaması etyolojinin sadece yaş faktörüne bağlı olmadığı, kalsifikasyonun sistemik aterosklerozun bir major belirtisi olduğu ve bunun koroner arter hastalıklarla ilişkisini yansıttığı fikrini doğurmaktadır. Ayrıca otopsi çalışmaları aterosklerozis gelişiminin çok erken yaşlarda başladığını göstermektedir (15, 16). Bu bulgu yapılacak daha geniş hasta gruplarının yer aldığı çalışmalarda premenopozal dönemde de kalsifikasyonun saptanabildiği durumda arkuat arter kalsifikasyonunun premenopozal dönemde de koroner arter hastalığının prediktif değeri olarak savunulabileceği fikrini uyandırmaktadır.

Koroner arter hastalığı intimal ateroskleroz sonucu meydana gelir (101). Medial kalsifikasyonun KVH riskini artırabileceğine dair önerilen varsayılan mekanizma, arteriyel

sertliğinin artmasıdır (103). Bu fikir ile uyumlu olarak, elastinin, kalsiyum için güçlü bir afiniteye sahip olduğu gösterilmiştir ve elastik liflerin bozulmasının medial kalsifikasyonu teşvik ettiği öne sürülmüştür (104). Koroner arter hastalığı sıklıkla intimal AS sonucu oluşmasına ve medial kalsifik sklerozun bundan farklı bir hastalık olmasına rağmen aradaki ilişkinin kalsiyum depozisyonundaki ortak yollardan kaynaklanabileceğini ileri sürülmektedir (118).

Modern dijital mamografi ya da konvansiyonel röntgen teknikleri ile intimal ve medial kalsifikasyon arasında kesin ayırım yapmak mümkün değildir. Medial kalsifikasyon görünümü daha ince ve daha küçük damarlarda dağınık şekilde olmasına rağmen, intimal kalsifikasyon büyük ve orta ölçekli arterlerde büyük ve süreksiz bir görünüm şeklindedir (110, 111).

Atri M ve arkadaşları tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasında ultrasonografi ile uterusu diffüz periferik kalsifikasyonu izlemiş olup bu hastaya adneksial kitle sebebiyle total abdominal histerektomi yapılmış ve patoloji materyalinde arkuat arter kalsifikasyonunun medial arter kalsifikasyonu (Mönkeberg'in medial kalsifik sklerozu) olduğu gösterilmiştir (106). Keza çalışmamızda transvaginal ultrasonografi ile uterusun arkuat arterin medial ve intimal aterosklerozu ayırt edilememiş olup arkuat arter kalsifikasyonunun medial arterosklerozdan kaynaklandığı patolojik olarak konfirme edilmiştir ve çalışmaya dâhil edilen arkuat arter kalsifikasyon saptanan tüm hastalar medial kalsifikasyon olarak değerlendirilmiştir. Arkuat arter kalsifikasyonu saptanan olguların anjiyografi sonuçlarında koroner arter hastalığının varlığı ile yüksek oranda birlikte olması, arkuat arter kalsifikasyonunun yani medial aterosklerozun koroner arter hastalığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Aterosklerozun doğal akışı itibariyle sessiz ilerleyişi nedeniyle bireyler için güvenilir risk hesaplama metodları geliştirilmelidir. Şu an (Framingham, PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study), ESC-SCORE (European Society of Cardiology-Systematic Coronary Risk Evaluation)) iyi ortaya konmuş klinik risk skor skalaları mevcuttur ve bu riskler arterial hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı ve prematür koroner arter hastalığı için aile öyküsüdür (18). Ancak bu risk faktörlerini popülasyona uyguladığında Batılı ülkelerin popülasyonununun % 40'ı orta risk grubunda yer almaktadır ve koruyucu önlemlerin genişçe kullanılmasının faydası da belirsizdir. Bu sebeple önleyici stratejiler ve tedavilere ihtiyaç vardır. Ek olarak bu stratejiler ve tedaviler ateroskleroz progresyonunu önleyici metodları desteklemelidir.

Ateroskleroz oluşmasında başlıca iki ana neden bulunmaktadır; bozulan lipid birikimi dengesi ve damar duvarının kronik inflamasyonudur (14). Hastalığın ciddiyeti ve seyri her hastada aynı değildir. Bu durum geleneksel risk faktörleri dışında diğer yeni risk faktörlerinin (homosistein, lipoprotein a (Lp a), hemostatik veya trombojenik risk faktörleri, dolaşımdaki antioksidan düşüklüğü, v.b.) veya genetik mutasyonların önemini ön plana çıkarmıştır (19).

Bu belirtiler arasında kardiyovasküler olaylar ile en fazla CRP ilişkilidir. Damar duvarının kronik inflamasyonu ile ilişkili olan arkuat arter kalsifikasyonunda inflamasyonun belirteci olan CRP yüksekliği beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonunda CRP yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olması, arkuat arter kalsifikasyonu ile koroner arter hastalıklarının güçlü bağlantısının göstergesidir. Yüksek CRP miktarı artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmekte ve diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonuna eşlik etmektedir. Bu da klasik risk yaklaşımına yeni bir soluk getirebilir. Sonografik olarak arkuat arter kalsifikasyonunun saptandığı olgularda CRP yüksekliği koroner arter hastalığının öngörüsünü güçlendirecek ek veridir.

Arkuat arter kalsifikasyonun gravida, parite ve VKİ ile ilişkisini gösteren bir çalışma literatürde bulunamadı. KAH riski ile gebeliklerin sayısının ilişkilendirilmesinde sınırlı sayıda kanıt vardır. Framingham Kalp Çalışması ve NHANES I Epidemiologic Followup Study (NHEFS) çalışması veri analizleri, 6 veya daha fazla gebelik geçirmiş multigravid kadınlarda hiç gebe kalmayan kadınlara göre kardiyovasküler kalp hastalıklarının istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sık olduğunu bildirmiştir (%20 e %32) (119). Arkuat arter kalsifikasyonu ve şiddeti gravide ile beraber artış göstermektedir. Arkuat arter kalsifikasyonu VKİ in artışı ile beraber artış göstermektedir. Arkuat arter kalsifikasyonun VKİ ile beraber artışının olması, VKİ'nin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Hiperkalsemi, hipertansiyon, ciddi renal yetmezlik uterin arter kalsifikasyonunun risk faktörü olarak belirtilmiştir (24). Dourer ve McAfee abdominal arter kalsifikasyonlarının özellikle diabetik hastalarda yaygın görüldüğünü, Fischer ve Hamm da uterin arterlerde kalsifikasyonların sistemik hastalarda olduğunu gözlemlemiştir (22,23). Sonografide arkuat arter kalsifikasyonu saptanması oldukça önemlidir, çünkü arkuat arter kalsifikasyonu

patolojik nedenlerle ortaya çıkan uterusun diğer kalsifikasyonlarından etkilenmeksizin sistemik ciddi bir hastalığın sonucunda ortaya çıkar (24).

Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35' inden HT sorumludur. Kan basıncında yükselme endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak ateroskleroz patogeneğinde rol almaktadır. Yapılmış çalışmalarda kan basıncındaki azalmanın kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açtığı görülmüştür (58, 66). Daha önce yapılmış olan çalışmalarla benzer olarak arkuat arter kalsifikasyonu ile HT arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (24).

Çalışmamızda arkuat arter kalsifikasyonunun varlığı ile HT varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmış olup fokal ve diffüz periferik arkuat arter kalsifikasyonunun olduğu iki grup arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. KVH tanısı almamış HT'lu hastalarda arkuat arter kalsifikasyonunun varlığı bu hastaların koroner arter hastalığı açısından aday olabileceğini ve KVH açısından değerlendirilmek üzere kardiyoloji birimine referans edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Abdomino pelvik arter kalsifikasyonlar özellikle diabetes mellituslu hastalarda ateroskleroz ile bağlantılıdır (24). Fisher MS ve arkadaşlarının 1975 yılında yaptığı çalışmada uterin arter kalsifikasyonunun DM ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (23). Yapılan birçok çalışmada DM un medial arterial kalsifikasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (101). DM lu hastalarda büyük damarlarda oluşan makrovasküler komplikasyonlar aterosklerozla koroner arterlerde oluşan kardiyovasküler değişiklikler ile aynı özellikte olup, hiperglisemi varlığında daha hızlandırılmış ve daha erken olarak ortaya çıkarlar. Mikrovasküler komplikasyonlar ise, diyabete özgü değişiklikler olup, end organ hasarı, sinir sistemi, renal ve retinada daha belirgin olarak mevcut olduğunda diyabetik nöropati, nefropati, retinopati olarak adlandırılır. Çalışmamızda arkuat arter kalsifikasyonu olanlar ile olmayanlar arasında diyabetes mellitus hastalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Fakat; fokal arkuat arter kalsifikasyonu olan olguların DM varlığı oranları anlamlı yüksek bulundu. Bunun nedeni; fokal arkuat arter kalsifikasyonu saptanan grubun sayıca fazla olması, eşlik eden bulguların varlığı ve VKİ 'nin bu grupta yüksek olması ile açıklanabilir.

Koroner hastalık için en güçlü aile hikâyesi birinci derece akrabada erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır (69). Çalışmamızda diffüz periferik yerleşimli arkuat

arter kalsifikasyonunda kardiyak aile öyküsü varlığının anlamlı oranda yüksek bulunması koroner arter hastalığı riski açısından önem arz etmektedir. Bu nedendir ki diffüz periferik yerleşimli arkuat arter kalsifikasyonu saptanan olgularda aile öyküsünün varlığının araştırılması koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesinde ek katkı sağlamaktadır.

Arkuat arter kalsifikasyonu ile DM ilk tanı alımından itibaren geçen süre, HT tanısından itibaren geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. OKS kullanım öyküsü, RİA kullanım öyküsü, kan kolesterol, trigliserit, LDL, HDL kolesterol düzeyi, sigara kullanımı ile arkuat arter kalsifikasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bunun sebebinin, hastaların antihiperlipidemik ilaç kullanmasından dolayı kan lipid değerlerinin çoğunun normal aralıklarda bulunması olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın güçlü yanları konuyla ilgili olarak yapılan ilk çalışma olması, KAH açısından seçilmiş hasta gruplarında sonografik görüntü alınması, verilerin kardiyoloji ve patoloji kliniklerince de konfirme edilmesi, araştırmacıların birbirlerinden bağımsız çalışması, olgu sayısının yeterli olması, çalışılan biyomarkerların çeşitliliği ve subgrupların analize dahil edilmesidir. Bununla birlikte çalışmanın zayıf yanları ise sonografinin subjektif olarak yapılması, konuyla ilgili yapılmış çalışma olmadığından literatür kısıtlılığı, gruplardaki hasta sayılarının eşit dağılım göstermemesidir.

Olağanüstü gelişmeler KAH önlenmesi alanında yapılmış olsa da, pek çok asemptomatik bireyler için altta yatan hastalığın ilk bulgusu beklenmedik bir akut miyokard infarktüsü veya ani ölüm olabilir (120, 121). Ayrıca, çalışmalarda obstrüktif koroner hastalığı olan kadınlar erkeklerle karşılaştırıldığında akut miyokard infarktüsü sonrası daha kötü prognoz olduğunu görülmüştür (122, 123).

Ancak, yayınlanan veriler tüm koroner olayların %20'ye kadar büyük risk faktörlerinin yokluğunda meydana geldiğini ve %60'nın düşük-orta riskli hastalarda meydana geldiğini göstermiştir (124, 125). Bu nedenle, yeni serum biyomarkerları ve invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri de dahil olmak üzere yeni yöntemlerin geliştirilmesi büyük ilgi görmektedir. Hastalığın primer önlenmesi için uygun aday hastaları belirlemek önemlidir (126, 127).

Ateroskleroz nedeniyle oluşan anormal damar anatomisi öncelikle Ultrason ve MR-tabanlı teknikler ile bazende vasküler kalsiyum birikimini net olarak değerlendirebilen BT ile görüntülenebilmektedir. Tüm bu görüntüleme teknikleri ve özellikle BT ile yapılmış, KVH riskini tahmin etmek için birden fazla kohort çalışmaları vardır (128, 129). Bu görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımını engleyen nedenler, yüksek maliyetli ekipmanın olması ve her görüntüleme yöntemi için özel eğitimli personellere ihtiyaç duyulmasıdır.

SONUÇ

Rutin jinekolojik muayenede kolaylıkla tespit edilebilecek arkuat arter kalsifikasyonu varlığı, muayene yapıldığı sırada asemptomatik olan KVH varlığının işareti olabilir. Böylece ani MI ile kaybedilebilecek yada agresif KVH tedavisine aday olabilecek kadınlarda erken tanı için arkuat arter kalsifikasyonu varlığı kayda değer bir bulgu olabilir. Kadınlarda yaygın olarak kullanılan transvajinal ultrasonografi ile tespit edilebilen arkuat arter kalsifikasyonunu, ek radyasyona maruz kalmadan ve ek maliyet gerektirmeden, mevcut KVH risk sınıflandırma şemalarına yeni bir prognostik değer olarak ekleyebilirsiniz. Bu çalışma subklinik KVH tespiti için potansiyel yeni bir araç sunmaktadır. Bu konuda yapılacak daha ileri ve geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1) Kataoka M, Warren R, Luben R, Camus J, Denton E, Sala E, et al. How predictive is breast arterial calcification of cardiovascular disease and risk factors when found at screening mammography? *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(1):73-80.
- 2) A.D. Lopez, C.D. Mathers, M. Ezzati, D.T. Jamison, C.J. Murray, Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data, *Lancet* 367 (2006) 1747–1757.
- 3) Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243
- 4) Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-9.
- 5) Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1436-1442.
- 6) White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008;372(9638):570-84. 2. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-72.
- 7) Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis*. 2001;156(1):1-10.
- 8) Turhan SK, Z. Uçar, F. Subklinik Hipotiroidizm ve Ateroskleroz. *Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2004;61(1, 2, 3):41-8.
- 9) Onat A, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ, Sansoy V. Türk Erişkinlerinde Ölüm ve Koroner Olaylar: TEKHARF Çalışması Kohortunun 5-Yıllık Takibi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996;24(1):8-15.

- 10) Bjorck L, Capewell S, Bennett K, Lappas G, Rosengren A. Increasing evidence-based treatments to reduce coronary heart disease mortality Sweden: quantifying the potential gains. *J Intern Med* 2011; 269 (4): 452-67
- 11) Coronary Heart Disease Statistics 2010, British Heart Foundation: www.heartstats.org.
- 12) Health Status, OECD Database 2014. Available online: https://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT (accessed on 20 April 2015).
- 13) Ross, R. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 115–126.
- 14) Wildgruper, M.; Swirski, F.K.; Zerneck, A. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis. *Theranostics* 2013, 3, 865–884.
- 15) Enos, W.F.; Holmes, R.H.; Beyer, J. Coronary disease among United-States soldiers killed in action in Korea. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 1953, 152, 1090–1093.
- 16) Strong, J.P.; Malcom, G.T.; McMahan, C.A.; Tracy, R.E.; Newman, W.P., 3rd; Herderick, E.E.; Cornhill, J.F. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA* 1999, 281, 727–735.
- 17) Murray, C.J.L.; Vos, T.; Lozano, R.; Naghavi, M.; Flaxman, A.D.; Michaud, C.; Ezzati, M.; Shibuya, K.; Salomon, J.A.; Abdalla, S.; *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012, 380, 2197–2223.
- 18) Gíngina, C.; Bejan, I.; Ceck, C.D. Modern risk stratification in coronary heart disease. *J. Med. Life* 2011, 4, 377–386.
- 19) Buğan B., Çelik T: Risk Factors for Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2014;5(2): 159-63
- 20) David C. Steinhilber¹ and Beat A. Kaufmann², *Ultrasound Imaging for Risk Assessment in Atherosclerosis *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 9749-9769 *J Clin Ultrasound.* 1992 Mar-Apr;20(3):211-6.
- 21) Camiel MR, Berkan HS, Alexander LL; Roentgen visualization of uterine artery calcification. 1967;88:138,
- 22) Dourer MW, McAfee IG: Roentgenologic manifestations of diabetes mellitus *Am J Med Sci* 1960;239:622.
- 23) Fisher MS, Hamm R: Uterine artery calcification; its association with diabetes. *Radiology* 1975;117:537.

- 24) Occhipinti K., Kutcher R., Rosenblatt R: Sonographic Appearance and Significance of Aruate Artery Calcification. J Ultrasound Med 1991; 10:97.
- 25) Cooperberg PL, Kidney MR:Ultrasound evaluation of uterus.In:Callen PN (ed):Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology.Philadelphia, WB Saunders Company, 1988, p393.
- 26) Harnsberger HR, Lee TG, Mukuno DH, et all:Unusual intrauterine objects:potential pitfalls in ultrasonographic identification.J Ultrasound Med 1983, 2:169.
- 27) Gray H. The urogenital sistem. In: Goss CM, ed. Anatomy of the human body, 29 th ed. 1973:1265-1339.
- 28) Jones S.W, Jones GS.Anatomy.In:Novak's textbook of Gynecology;10 th ed.Baltimore:Williams, Wilkins, 1981:1-6
- 29) Kayali H, Satiroglu G, Tasyurekli M. insan Embriyolojisi, istanbul 1992
- 30) Atasii T., Sahmay S., Jinekoloji, İstanbul 1996
- 31) Williams Obstetrik 23. Baskısının Türkçe çevirisi. Cunningham,Leveno,Bloom,Hauth,Rouse,Spong..İstanbul 2010.Kısım 2 Maternal Anatomi 22-27.
- 32) Nussbaum A.R, Sanders R.C, Jones M.D, Neonatal uterine morphology as seen on real time US.Radiology 125:477, 1997
- 33) Grimes C.K, Rosenbaum D.M, Kirkpatrick J.A. Jr: Pediatric gynecologic radiology.Semin Roentgenol 4: 284, 1982
- 34) Sample W.F, Lippe B.M, Gyepes M.T, :Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis .Radiology 125:477, 1977
- 35) Yildirim M.Klinik Jinekoloji.Ankara 1992:1-8
- 36) Mattingly R.F., Normal pelvic anatomy In:The Linde's operative gynecology.1977.25-43
- 37) Gray H. The urogenital sistem. In: Goss CM, ed. Anatomy of the human body, 29 th ed. 1973:1265-1339
- 38) Nichols D.H, Pelvic anatomy of the living in.Vaginal surgery, 2 nd ed.1983.1-40
- 39) Balfe DM, Peterson RR, Lee JKT.Normal abdominal anatomy.In.Lee JKT, Sagel SS;Stanley RJ, (eds).Computed body tomography.1983.131-165
- 40) Schwalm H., Dubrauszky V.:The structure of musculature of human uterus:Muscles and connective tissue.Am J Obstet Gynecol 94:391- 404, 1996 44

- 41) Current diagnosis and Treatment Serisi,11. Baskı,Alan H.Deccherney,Lauren Nathan,Neri laufer,Ashley S. Roman.Ankara 2014.Kısım 1 Kadın Reprodüktif Sistem Anatomisi 44-45 .
- 42) Fleischer AC, Kepple DM. Normal pelvic anatomy and scanning technique. Transvaginal Sonography: A Clinical Atlas. Philadelphia; Lippincott; 1992, 18-31.
- 43) Fleischer AC, Kepple DM. Normal pelvic anatomy. What you can expect to see. In: Goldstein S, ed. Endovajinal Ultrasound New York: Wiley Liss: 1991, 15-36.
- 44) Kurjak A, Kupesic S. Overian senescence and its significance on uterin and ovarian perfusion. Fertil Steril. 1995, 64:532-38
- 45) Kurjak A, Zalud I. Normal pelvic blood flow In: Kurjak A, Ultrasound in postmenopausis. In: Kurjak A Transvaginal Color Doppler. Partheron Publishing, London. 1991;25.
- 46) Funduk-Kurjak B, Ujevic B, Kurjak A. Ultrasound in postmenopausis. In: Kurjak et al. Ultrasound in Obstetricsand Gynecology. Art Studio Azirovic. 2000, 98-105.
- 47) Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis.Am J. Pathol, 1999; 155: 1- 5.
- 48) Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115-126.
- 49) Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol. 1997;80:11-I–16-I.7.
- 50) Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol. 1999;34;631-638.
- 51) Mayo clinic Cardiology review Joseph G. Murphy, MD second edition, the Endothelium sayfa: 99-106.
- 52) Wissler RW. Principles of the pathogenesis of atherosclerosis. In Braunwald, E.Heart disease: A Textbook of cardiovascular medicine, 2nd ed. W.B. Saunders Co, pp. 1183, Philadelphia, 1984.
- 53) Ross R, Glomset AJ. The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med. 1976;295:314-488
- 54) Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, et al.Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100(20):11201-6.

- 55) Rudd JHF, Davies JR, Weissberg PL. Atherosclerotic Biology and Epidemiology of Disease. In: Topol E, editor. Textbook of Cardiovascular Medicine. Third edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. p. 2-12.
- 56) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497..
- 57) P. Libby MD, R.O. Bonow MD, D.L. Mann MD, D.P. Zipes . Braunwald's Heart Disease. 2008: 1003-1025.
- 58) Hamm CW, Möllmann, H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrome. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009. P535-97
- 59). Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. Diabetes Metab 1999;25(3):199-211.
- 60) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90, 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366(9493):1267-78
- 61) Brewer HB, Jr. Increasing HDL Cholesterol Levels. N Engl J Med 2004;350(15):1491-4.
- 62) Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. Acta Med Scand 1988;223:405-418.
- 63) Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. Ann Intern Med 2003;138(11):891-7
- 64) Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). Hurst's The Heart. 10. Baskı, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 200:1065-1093..
- 65) Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein K, Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reduction in blood pressure overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827-838.
- 66) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary.

- Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 (Suppl. 2):1-40.
- 67) Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 294:334, 2005.
- 68) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93
- 69) Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genet Med* 2003;5(4):269-85
- 70) Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part II: clinical implications. *Circulation* 2004;110(14):2066-71
- 71) Holmes DR Jr, Kennel AJ, Smith HC, Gordon H, Moore SB. Coronary arter disease in Twins. *Brit Heart J* 1981;45:193.
- 72) Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109
- 73) Clinical Obesity / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, 1998. Birinci baskısının Türkçesi. Klinik Obezite 2000. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. Sayfa 1, 2, 3.
- 74) Seidell J, Verschuren M, van Leer E et al. Overweight, underweight and mortality. *Arch Intern Med* 1996; 156: 958-63.
- 75) Hubert HB, Feinleib M, MacNamara PM, et al. 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
- 76) Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. *Circulation* 1996; 93: 1372-9
- 77) Mayo clinic Cardiology Concise Textbook, Joseph G. Murphy, MD; Margarer A. Lloyd, MD. Üçüncü baskı, 2005 sayfa 687-781.
- 78) Tavlı T, Pekel N. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri. *Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2011;4(2):16-20

- 79) Yıldırım A. Yeni Bir Risk Faktörü Olarak Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (HsCRP). *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33(6):360-71
- 80) London GM. Arterial Calcification: Cardiovascular Function And Clinical Outcome. *Nefrologia*2011; 31 (6): 644-7.
- 81) Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB. A Definition Of The İntima Of Human Arteries And Of İts Atherosclerosis Prone Regions. *Circulations*, 1992; 85: 391- 405
- 82) Vallace P. Vasculer endotelium, its physiology and pathophysiology. In; Weatherall DJ et al. *Oxford Text Book of Medicine*, 3 ed. Oxford Medical Publications, Oxford, UK, 1996; 2: 2295- 2300.
- 83) Speer MY, Giachelli CM: Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13: 63-70
- 84) Virchow R. Cellular pathology; as based upon physiological and pathological histology. (Chance F, translator; an unabridged and unaltered republication of the English translation originally published by J.B. Lippincott and Co, Philadelphia, 1863). New York: Dover Publications. 1971; 404-8..
- 85) Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM: Phosphate regulation of vascular smooth muscle celi calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10-E17.
- 86) Trion A, Van der Laarse A. Vascular smooth muscle cells and calcification in atherosclerosis. *Am Heart J*, 2004; 147(5): 808-14.
- 87) Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, 2001; 103: 1522-8.
- 88) Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Calcification in atherosclerosis: I.Human studies. *J Exp Pathol*, 986; 2: 261– 273.
- 89) Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME, Carpenter JP, Golden M, Khalapyan T, Wolfe M, Neschis D, Milner R, Scoll B, Cusack A, Mohler ER. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. *Stroke*, 2002;33: 1214–9.
- 90) Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *BrMed J (Clin Res Ed)*, 1982; 284: 6928 –30..
- 91) Price PA, Faus SA, Williamson MK: Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 817-824.

- 92) Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL: Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: Evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *CircRes* 2000; 87: 1055-62.
- 93) Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology, concise textbook*. Third edition. Turkceye ceviri editoru Erol C. Gunes tip kitabevleri. 2008; 687-8..
- 94) Schoen FJ, Tsao JW, Levy RJ: Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am J Pathol* 1986; 123: 134-45.
- 95) Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation*. 1999;100:2168–2176. doi: 10.1161/01.CIR.100.21.2168. [PubMed] [Cross Ref]
- 96) Farzaneh-Far A, Proudfoot D, Shanahan C, Weissberg PL. Vascular and valvar calcification: recent advances. *Heart*. 2001;85:13–17. doi: 10.1136/heart.85.1.13. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 97) Tomson C. Vascular calcification in chronic renal failure. *Nephron Clin Pract*. 2003;93:c124–c130. doi: 10.1159/000070231. [PubMed] [Cross Ref]
- 98) Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia*. 1988;31:16–23. [PubMed]
- 99) Chantelau E, Lee KM, Jungblut R. Association of below-knee atherosclerosis to medial arterial calcification in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;29:169–172. doi: 10.1016/0168-8227(95)01126-9. [PubMed] [Cross Ref]
- 100) London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1731–1740. doi: 10.1093/ndt/gfg414. [PubMed] [Cross Ref]
- 101) Sedighi N ve ark. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: Focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall. *Eur J Radiol*.2010;4751:7
- 102) Rotter M ve ark. Breast arterial calcifications (BACs) found on screening mammography and their association with cardiovascular disease. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2008;15(2):276-281

- 103) Breast arterial calcifications: A systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events Eva J.E. Hendriks^a, Pim A. de Jong^b, Yolanda van der Graaf^a, Willem P.Th.M. Mali^b, Yvonne T. van der Schouw^a, Joline W.J. Beulens^a *Atherosclerosis* Volume 239, Issue 1, March 2015, Pages 11–20
- 104) Sakata N, Noma A, Yamamoto Y, Okamoto K, Meng J, Takebayashi S, et al. Modification of elastin by pentosidine is associated with the calcification of aortic media in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1601–1609. doi: 10.1093/ndt/gfg200. [PubMed] [Cross Ref]
- 105) Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 978–83.
- 106) Atri M¹, de Stempel J, Senterman MK, Bret PM, Diffuse peripheral uterine calcification (manifestation of Monckeberg's arteriosclerosis) detected by ultrasonography, Department of Diagnostic Radiology, Montreal General Hospital, Quebec, Canada. PMID:1313837
- 107) Rogers M, Goettsch C, Aikawa E. Medial and intimal calcification in chronic kidney disease: stressing the contributions. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (5): e000481.
- 108) Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M, Carrillo-Lopez N, Naves-Diaz M, Diaz-Lopez B. Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(12 Suppl 3): S267-273.
- 109) Taşkın F ve ark. Mammographically detected breast arterial calcifications: Indicators for arteriosclerotic diseases? *European Journal of Radiology.* 2006;60:250-255.
- 110) Kim H, Greenberg JS, Javitt MC. Breast calcifications due to Monckeberg medial calcific sclerosis. *Radiographics.* 1999;19:1401–1403. [PubMed]
- 111) Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima vs media. *Herz.* 2001;26:245–251. doi: 10.1007/PL00002027. [PubMed][Cross Ref]
- 112) Weeks A. Can aortic artery morphology predict mortality from ischaemic heart disease? *Maturitas The Europ Menopause J.* 2002; 43:21-26
- 113) Dubose TJ, Hill LW, Hennigan HW Jr, et al: Sonography of aortic uterine blood vessels. *J Ultrasound med* 1985;4:229.

- 114) Hyup Kim S: Uterine Vasculer Calcification .Radiology Illustrated: Gynecologic Imaging Ultrasound An Transvaginal Ulatrasound Tehcniques 5
- 115) Braunwbal'd's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine,ninth edition,edited by Robert O Bonow, Douglas L Mann, DouglasP Zipes, Peter Libby. Philadelphia 2012.Chapter 21Coronary Arteriography 406-433.
- 116) Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Métivier F. Arterial stiffness and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014-21.
- 117) O'Rourke MF. Mechanical principles in arterial disease.*Hypertension* 1995;26:2-9.
- 118) Saxena A, Waddell I, Friesen R, Michalski R. Monckeberg medial calcific sclerosismimicking malignant calcification pattern at mammography. *Journal of clinicalpathology*. 2005;58(4):447-8.
- 119) Ness RB, Harris T, Cobb J, et all. Number of pregnancies and the subsequent risk of cardiovascular disease. *J Med*. 1993;328(21):1528
- 120) Myerburg RJ. Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:709–723. doi: 10.1046/j.1540-8167.2002.00709.x. [PubMed] [Cross Ref]
- 121) Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, Erikssen G, Jorgensen L, Cohn PF. Initial clinical presentation of cardiac disease in asymptomatic men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease (the Oslo Ischemia Study) *Am J Cardiol*. 1993;72:629–633. doi: 10.1016/0002-9149(93)90875-D. [PubMed] [Cross Ref]
- 122) Coronado BE, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP. Hospital mortality in women and men with acute cardiac ischemia: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1490–1496. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00077-6. [PubMed] [Cross Ref]
- 123) Maynard C, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Influence of sex on the use of cardiac procedures in patients presenting to the emergency department. A prospective multicenter study. *Circulation*. 1996;94(9 Suppl):II93–II98. [PubMed]
- 124) Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898–904. doi: 10.1001/jama.290.7.898. [PubMed] [Cross Ref]
- 125) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment

strategies: part II. *Circulation*. 2003;108:1772–1778. doi: 10.1161/01.CIR.0000087481.55887.C9. [PubMed] [Cross Ref]

- 126) Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: writing group III. *Circulation*. 2000;101:E16–E22. doi: 10.1161/01.CIR.101.1.e16. [PubMed] [Cross Ref]
- 127) Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation*. 2002;105:886–892. doi: 10.1161/hc0702.103727. [PubMed] [Cross Ref]
- 128) Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglus ML, Garside DB, Devries SS, et al. 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;107:2571–2576. doi: 10.1161/01.CIR.0000068341.61180.55. [PubMed] [Cross Ref]
- 129) Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, Schreiner PJ, Herrington DM, Kronmal RA, et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) *Arch Intern Med*. 2007;167:2437–2442. doi: 10.1001/archinte.167.22.2437. [PubMed] [Cross Ref]