



T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ VE YAYGINLIĞI İLE  
KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan: Dr. Hüseyin AĞIRBAŞ**

**Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**KOCAELİ 2011**

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ VE YAYGINLIĞI İLE  
KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan: Dr. Hüseyin AĞIRBAŞ**

**Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlığı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kamil Turan BERKİ**  
**Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Kamil Turan BERKİ**

**KOCAELİ 2011**  
**Etik Kurul Onayının Tarih ve Numarası: 26.06.2009/İAEK-13/15**  
**Proje No: 2009/111**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca sadece bilgi ve mesleki becerilerini değil hoşgörü ve alçak gönüllüğünü de örnek almaya çalıştığım, tez çalışmamda destek ve yönlendirmelerini esirgemeyen başta değerli hocam ve bölüm başkanımız Prof. Dr. Kamil Turan Berki'ye, yine uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerileriyle bana yardımcı olan ve yol gösteren hocalarım Doç. Dr. Muhip Kanko'ya ve Yrd. Doç. Dr. Şadan Yavuz'a,

Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emekleri geçen göğüs cerrahisi anabilim dalındaki hocalarım Prof. Dr. Salih Topçu'ya ve Doç. Dr. Şerife Tuba Liman'a,

Eski öğretim üyelerimiz Doç.Dr. Haluk Akbaş ve Yrd.Doç.Dr. M. Güçlü Eevli'ye

Uzmanlık eğitimim süresince benimle her türlü zorluğu paylaşan ve omuz omuza çalıştığım asistan arkadaşlarıma, bu süreçte bir ekip olarak çalıştığım, bana desteklerini esirgemeyen değerli perfüzyonist, sevgili hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Anestezi kliniğinden başta Yrd.Doç.Dr. Tülay Hoşten olmak üzere tüm öğretim görevlileri ve asistan arkadaşlarıma, ameliyathanenin tüm hemşire, personel ve çalışanlarına,

Ayrıca tüm eğitimim boyunca bana maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr.Hüseyin AĞIRBAŞ**  
**2011-KOCAELİ**

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Normal Endotelyum.....	3
2.1.1 Endotel Vazomotor Tonus Kontrolü.....	4
2.1.2 Endotel Dokusundan Salgılanan Vazoaktif Moleküller.....	5
2.1.3 Endotelyal Doku ve Lökosit.....	8
2.1.4 Endotel Dokusu ve Koagülasyon.....	10
2.2 Endotelyal Disfonksiyon.....	11
2.2.1 Endotelyal Disfonksiyon ve Risk Faktörleri.....	12
2.2.2 Klinik Sendrom Olarak Endotel Disfonksiyonu.....	13
2.2.3 Endotel Disfonksiyonu ve Klinik Prognoz.....	14
2.2.4 Endotel Disfonksiyonu Tedavisi.....	15
2.3 Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçülmesi ve.....	16
Değerlendirilmesi.....	16
3. MATERYAL METOD.....	21
3.1 Çalışma Grupları.....	21
3.2 Çalışma Protokolü.....	21
3.3 Biyokimyasal Çalışmalar.....	22
3.4 Risk Faktörlerinin Tanımlanması.....	22
3.5 Görüntüleme Yöntemleri.....	22
3.6 Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi.....	23
3.7 İstatistik Analizi.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ.....	35
7. ÖZET.....	36
8. ABSTRACT.....	38
9. REFERANSLAR.....	40

## KISALTMALAR

- ACEİ: Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri  
APC: Aktive protein-C  
APSIS: Angina Prognosis Study In Stockholm  
ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities  
AT-III: Antitrombin-III  
ADP: Adenozin difosfat  
ATP: Adenozin trifosfat  
BMI: Vücut kitle indeksi  
CABG: Koroner arter by pass greftleme  
CX: Circumfleks arter  
DFİ: Doku faktörü inhibitörü  
DM: Diabetes mellitus  
EF: Ejeksiyon fraksiyonu  
EDRF: Endotel kaynaklı gevşetici faktör  
EKHF: Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör  
eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentetaz  
ET: Endotelin  
GC: Guanilat siklaz  
GMP: Guanozin monofosfat  
GTP: Guanozin trifosfat  
HT: Hipertansiyon  
ICAM: Intraseküler cell adhesion molecule  
İMK: İntima-media kalınlığı  
İKA: İnternal karotis arter  
KAH: Koroner areter hastalığı  
KKA: Common karotis arter  
LAD: Sol anterior inen arter  
LDL: Düşük ağırlıklı lipoprotein  
LMCA: Sol ana koroner arter

MI: Myokard enfarktüsü  
NO: Nitrik oksit  
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrogenaz  
PAH: Periferik arter hastalığı  
PAF: Platelet aktive edici faktör  
PI<sub>2</sub>: Prostaglandin  
RCA: Sağ ana koroner arter  
ROC: Receiver operating characteristic curve  
TAFI: Trombin ile aktive olan fibrinolizis inhibitörü  
TM: Trombomodülin  
t-PA: Doku plazminojen aktivatörü  
(VCAM)-1: Vascular cell adhesion molecule  
vWF: von Willebrand faktörü

## TABLULAR DİZİNİ

1. Tablo I: Endotelden salgılanan çeşitli mediatörler
2. Tablo II: Endoteliyal ve lökosit kaynaklı adezyon molekülleri, ligandları ve bu reseptör ligand ilişkisini kullanan lökosit cinsleri.
3. Tablo III: Arteryel Ultrasonografik Morfoloji Sınıflandırması.
4. Tablo IV: Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması.
5. Tablo V: Koroner arter hastalığı varlığına göre karotis arter intima-media kalınlıklarının karşılaştırılması.
6. Tablo VI: Karotis arter intima-media kalınlıklarının anjiyografik koroner arter hastalığı varlığına ve yaygınlığına göre karşılaştırılması.
7. Tablo VII: Çalışma ve kontrol grubu hastaların karotis arterde kalsifikasyon ve plak varlığının karşılaştırılması.
8. Tablo VIII: Çalışma grubu hastalarındaki tutulan damar sayıları ve damar tipleri.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

1. Şekil I: Endotel hücreleri tarafından NO üretimi.
2. Şekil II: Endotelyal disfoksiyon: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası.
3. Şekil III: İntima-Media Kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü.
4. Şekil IV: 4-A; İntima-Media Kalınlığı normal, 4-B; artmış olan karotis arter doppler ultrasonografi görüntüsü.
5. Şekil V: Karotis arter ön (yakın) ve arka (uzak) duvarının ultrasonografik görünümü.
6. Şekil VI: Karotis Arter İntima-Media kalınlığının ölçülmesi.
7. Şekil VII: Sol karotis arter ortalama intima-media kalınlıklarının angiografik koroner arter hastalığı varlığına ve yaygınlığına göre karşılaştırılması.
8. Şekil VIII: Sağ karotis arter ortalama intima-media kalınlıklarının angiografik koroner arter hastalığı varlığına ve yaygınlığına göre karşılaştırılması.
9. Şekil IX: Ortalama sol karotis arter intima-media kalınlığının angiografik koroner arter hastalığı tanısı için değerini belirleyen ROC eğrisi.
10. Şekil X: Ortalama sağ karotis arter intima-media kalınlığının angiografik koroner arter hastalığı tanısı için değerini belirleyen ROC eğrisi.



## 1. GİRİŞ

Ateroskleroz koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki müsküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmacı, ateroskleroza organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik damar hastalığının yaygınlığını saptayabilmek için bir çok yöntem geliştirmektedir.

Sistemik aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır (1). Klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arter duvarındaki birçok patolojik değişiklikler ateroskleroza erken dönemde teşhis etmemize yardımcı olabilir. Koroner damar yatağı sistemik aterosklerozun en ciddi tutulum yeri olup, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu durum subklinik dönemdeki teşhisi daha da önemli hale getirmektedir.

Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde rastlanan en önemli patolojik değişiklik tüm arteryel yatakta görülen endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artmadır (2). Endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilir. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir.

Koroner damar yatağındaki aterosklerotik tutulum başlamadan önce endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. Epikardial koroner arter duvarındaki aterosklerotik değişikliğin komplike hale gelmesinde endotel disfonksiyonu önemli bir rol oynamaktadır, fakat koroner endotel disfonksiyonunun teşhisi hem zor hem de girişimsel yöntemler gerektirmektedir. Periferik arteryel sistemin noninvazif yöntemlerle incelenmesi bize sistemik endotel disfonksiyonu hakkında

çok faydalı bilgiler verebilir. Koroner damar yatağındaki endotel disfoksiyonunu da teşhis etme olanağı bu sayede sağlanabilmektedir.

Aterosklerotik patolojinin erken döneminde arter duvarında, intima media kalınlığında artma olmaktadır. Bu gözlem tüm arteryel sistem için geçerlidir. Karotis arter sistemi periferik arter sisteminin incelenmesi için mükemmel yakın özelliklere sahiptir. Bu yüzden noninvazif yöntemlerle artışı tesbit edilen karotis arter intima-media kalınlığı (IMK), birçok çalışmada koroner arter hastalığı (KAH) varlığı veya yokluğunu öngörmüştür (3-5). Karotis arter IMK koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebilir. Diğer yandan birincil ve/veya ikincil koruma yöntemlerini ve KAH'ın prognozunu ele alan çalışmalarda, IMK çok sık sonlanım noktası olmakta kullanılmaktadır (6).

Hem endotel disfonksiyonunun hem de karotis arter IMK'ındaki artmanın teşhisi, halen yeterli derecede rutin kullanıma girmemiştir. Bunun en önemli sebebi her iki parametrenin özellikle koroner arter hastalığı açısından "var ile yok" arasında ayırım yapmasıdır. Fakat koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızda karotis arter IMK ile koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Normal Endotelyum

Vasküler endotelyum, insan vücutundaki tüm kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan ve vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan dinamik bir organdır (7). Endotelin özgül fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir (8).

1. Vazodilatatör veya vazokonstriktör mediatörler salınımı ile vasküler vazomotor tonusun kontrolü.

2. Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen semipermeabil bariyerin devamlılığının sağlanması.

3. Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı.

4. Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu.

5. Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması.

6. Bazal membran yapısındaki kollojen ve proteoglikanların devamlılığının sağlanması.

Endotel'in sağlıklı insanlarda normal fizyolojinin sürdürülmesinde 3 ana rolü vardır (8).

1. Vasküler vazomotor regülasyonun devamı.

2. Lökosit adezyonunun ve inflamasyonunun kontrolü ve denetimi.

3. Trombozis ve fibrinolizis arasındaki dengenin devamı.

Homeostazın devamlılığı salınan bir çok mediatör ile sağlanır (Tablo 1).

<u>Vazodilatatörler</u>	<u>Sellüler Adhezyon</u>	<u>Koagulan/Fibrinolitikler</u>
-NO -EDRF -Hiperpolarizan faktörler -Prostasiklin -Bradikinin -Asetilkolin	<u>Molekülleri</u> -VCAM-1 -İntrasellüler hücre adhesion molekül -E-selektin	-Von Willebrand faktor -Doku tipi plazminojen aktivatörü -Plasminogen aktivatör inhibitorü
<u>Vazokonstriktörler</u> -Endotelin -Angiotensin II -Tromboksan A2	<u>Büyüme Faktörleri</u> -Vasküler endotelial gelişme faktörü -Trombosit-bağımlı büyüme faktör -Dönüştürücü büyüme faktör -Heparin-bağlayıcı epidermal gelişme faktörü -M-koloni stimulan faktör	<u>Kimokinler</u> -Monosit kemotaktik protein -Interleukin-8

Tablo 1. Endotelden salgılanan çeşitli mediatörler (8).

### 2.1.1 Endotel Vazomotor Tonus Kontrolü

Vasküler yatakta vazomotor tonus kontrolü, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Endotel kaynaklı en önemli vazodilatatör Nitrik Oksittir (NO).

1980'den önce, damarın gevşeme ve kasılmasından sorumlu ana mekanizmanın, nörohümorale faktörlerin damar düz kasları üzerinde yaptığı etkiler ile olduğu düşünülüyordu, ancak bu görüş, Robert Furchgott ve arkadaşları tarafından tavşan aortu üzerinde yapılan çalışmalarla değişmiştir. Günümüzde vasodilatasyon ve vasokonstriksiyonun tamamen endotel fonksiyonlarına bağlı olduğu bilinmektedir (9). Bu araştırmalar sonucunda endotel hücresinin

vasodilatör bir môlekül salgıladığı sonucuna varıldı. Furchgott bu faktörü endothelium-derived relaxing factor (EDRF) olarak isimlendirdi. Daha sonraki yıllarda EDRF ile NO'in gerek vazodilatör, gerekse diğer özelliklerinin tamamen benzer olmasının anlaşılması üzerine, EDRF'nin NO ile aynı madde olduğu sonucuna varıldı (9,10).

Endotel başlıca vazodilatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PI<sub>2</sub>) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) salgılamaktadır. Endotel bu maddelerin dışında vazokonstriktör anjiotensinojen, vazokonstriktör prostaglandinler ve trombosit aktive edici faktör de (PAF) salgılar (9,11). Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenzin difosfat (ADP), adenzin trifosfat (ATP), vasopressin, endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın endotelial dokudan NO, EKHF, PI<sub>2</sub> salgılattığı gösterilmiştir (9,12). Bu ajanların düz kaslar üzerindeki bu reseptörleri uyarması sonucu vazokonstriksiyon gelişir. Sonuçta birçok vazoaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerindeki vasokonstriktör ve vasodilatör dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotel sıyrılmışsa veya uygun şekilde çalışmıyorsa, söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon olacaktır (9).

### **2.1.2 Endotel Dokusundan Salgılanan Vazoaktif Moleküller**

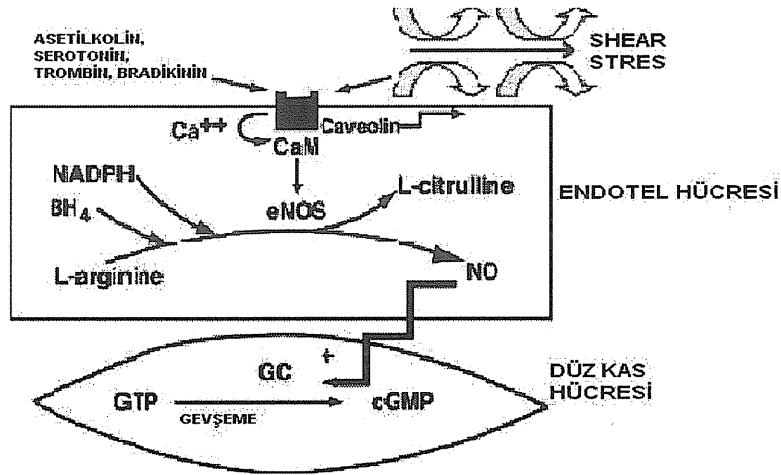
#### **Nitrik Oksit (NO)**

Nitrik Oksit (NO) endotelden salgılanan en önemli mediatördür. Endotelial disfonksiyonda ilk görülen değişiklik, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluk endotelial disfonksiyonun ana mekanizması olduğu ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir (13).

#### **Nitrik Oksit Üretimi:**

NO, endotel hücrelerindeki prekürsör L-Arjinin'den NO sentetaz (eNOS) aktivitesi ile üretilir. eNOS hücre membranının "Caveolae" adı verilen

invajinasyonları içinde yerleşmiştir. Kaveolin-1 isimli protein kalmoduline bağlanarak eNOS aktivitesini inhibe eder. Kalsiyumun kalmoduline bağlanması kaveolin-1'in ayrılmasına sebep olur, böylece eNOS aktive olur ve NO üretimi artar. Tetrahidrobiopterin ( BH<sub>4</sub> ) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ( NADPH ) gibi kofaktörler de NO üretiminde etkili olurlar ( Şekil 1 ).



Şekil 1. Endotel hücreleri tarafından NO üretimi.

### Nitrik Oksit'in Fonksiyonları:

Nitrik oksit endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediatörüdür ve endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin ( ör.: Anjiotensin II, Endotelin ) etkilerine karşı koyar. Trombosit adezyon ve agregasyonunu, lökosit adezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller. Düşük ağırlıklı lipoproteinin ( LDL ) oksidatif modifikasyonunu önler (14). LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz oluşumunun ana mekanizmalarından biri kabul edilmektedir (15). Ayrıca plazma ve koroner aterosklerotik plaklardaki makrofajlardaki okside LDL miktarı akut koroner sendrom gelişme riskini artırır (16). NO üretimindeki azalma ateroskleroz gelişimine veya komplike olmasına yol açan olayların artması ile sonuçlanır. Okside LDL Kaveolin-1'in sentezini artırarak eNOS'u inaktive eder ve NO üretimini azaltır (17). Ayrıca oksidatif stres okside LDL dışındaki başka yollar aracılığı ile de NO sentezini azaltır.

## **Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör**

Bir çok araştırmacı, NO ve  $PI_2$  dışında endotel kaynaklı vazodilatatör madde tanımlamışlardır (18). Bu araştırmacılar asetilkoline karşı NOS ve siklooksijenaz inhibitörleri ile engellenemeyen vazodilatatör yanıt rapor etmişlerdir. Daha sonra benzer vazodilatör yanıt bradikinin ve substans P ve shear stres'e karşı da elde edildi. Bu vazodilatör yanıtın potasyum kanallarının bloke edilmesi ile ortadan kalktığı gösterildi (18,11). Bu vazodilatasyon, düz kaslardaki  $K^+$  kanallarının açılması ile hücre dışına  $K^+$  çıkması sonucu hücrenin hiperpolarize olması ve bunun sonucunda da voltaj bağımlı  $Ca^{+}$  kanallarının kapanması ile hücre içine  $Ca^{+}$  akışının durmasından kaynaklanır (18,19). Bu nedenle söz konusu faktöre Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör denildi (EKHF). EKHF insanda ilk kez gastroepiploik arterde gösterildi. Daha sonra, insan koroner arterlerinde bradikinin ile oluşan vazodilatör yanıtın sorumlu olan asıl faktörün EKHF olduğu saptandı. EKHF'nin küçük damarlar (rezistan arterler) üzerine olan etkisi, büyük damarlardan oldukça fazladır. Bunun tersine NO'nun büyük damarlar üzerine etkisi belirgindir (11,20). Bu, küçük damarlarda NOS aktivitesinin küçük damarlarda düşük olması ile uyumludur (21). NO'de düz kas hiperpolarizasyonu ile vazodilatasyon yapar, fakat bu etki EKHF ile kıyaslandığında önemsizdir (20).

## **Prostasiklin**

Endotel kaynaklı bu güçlü vazodilatatörün iskelet kaslarında kan akımı ve metabolik vazodilatasyonu düzenlemede büyük önemi vardır (22). Prostasiklinin koroner damarlar üzerine etkisi açık değildir. Ateroskleroza olan hastalarda prostasiklin üretiminin arttığı gösterilmiştir (23,24). Prostasiklin, KAH veya KAH risk faktörü varlığında epikardiyal ve rezistan koroner arterlerde istirahat damar tonusunu sağlamada önemli fonksiyonu olduğu; ayrıca bu hastalarda akımla uyarılan vazodilatasyon ve metabolik vazodilatasyonuna prostasiklinin önemli katkısı olduğu ileri sürülmüştür (24). Prostasiklin'in söz konusu fonksiyonunun NO'in etkinliğinin azaldığı durumlarda daha önemli olduğu bildirilmiştir (24).

## **Endotelin**

Endotelin-1 (ET-1) 21 aminoasitli bir peptit olup endotelden salınır. Bilinen en güçlü vazokonstriktördür.

ET-1 öncü molekül olarak salgılanır "endotelin dönüştürücü enzim" tarafından aktif forma çevrilir (25). ET-1'in etkisi yavaş başlangıçlıdır, fakat etkisi saatler hatta günlerce sürer. ET-1'in ET-A ve ET-B olmak üzere iki reseptörü vardır. ET-A reseptörü damar düz kaslarında, ET-B reseptörü damar düz kaslarında ve endotel hücresi üzerindedir (26). ET-1 düz kaslardaki ET-A ve ET-B reseptörleri ile vazokonstriksiyon yapar. ET-1 endoteldeki ET-B reseptörüne bağlanması endotelden NO salınımına ve vazodilatasyona yol açar. Hiperkolesterolemi gibi patolojik durumlarda ET-B'nin uyarılmasının toplam etkisi vazokonstriksiyondur (26). ET-1 vazokonstriktör etkisi yanında düz kas hücre çoğalmasını uyarır, damarın yeniden şekillenmesine (remodeling) ve lökosit adezyonuna yol açar. Böylece enflamasyon ve aterogeneizde önemli rol oynar (27).

## **Adenozin Ve İlişkili Bileşikler**

Adenin nükleozit ( adenozin ) ve nükleotidler ( ATP ve ADP ) akım artışı veya trombüs gibi uyanlarla endotelial dokudan salgılanırlar (28). Adenozinin düz kaslardaki P1 reseptörlerine bağlanması cAMP üretimiyle sonuçlanır ve vazodilatasyon oluşur. Adenozinin hem endotel hücresinde, hemde düz kas hücresinde P2 reseptörü vardır. Endoteldeki P2 reseptörünün uyarılması EDRF/Prostasiklin üretimi ve vazodilatasyon, düz kastaki P2 reseptörün uyarılması ise vazokonstriksiyon ile sonuçlanır (28).

### **2.1.3 Endotelial Doku ve Lökosit**

Normal arteriyel endotel dokusu lökositlerin endotel hücresine yapışmasına karşı dirençlidir (29,32). İnflamasyonun olduğu dokuda extravasküler alana lökosit geçişi arter yerine postkapiller venüllerden olur (29). Aterosklerotik diyet ile beslenmenin hemen ertesinde, arteriyel endotel hücrelerinin lökositleri



bağlamak için özel adezyon molekülleri sentezleyip kendi hücre zarlarında sergilediği gösterilmiştir (32). Endotel dokusunun sentezlediği bu adezyon molekülleri immünoglobülin ailesi üyeleri ( VACM ve ICAM ) ve E-selektindir (32). İlâveten endotel hücre zarında lökositlerdeki L-selektine bağlanan moleküller ( ligand ) vardır (29). Endotel ve lökosit hücre zarında gerçekleşen reseptör ligand-hücre ilişkisi tablo 2’de özetlenmiştir (29).

Adezyon molekülü (reseptör)	Sentezlenen hücre	Bağlanan molekül (ligand)	Bağlanan hücre
1-İmmünglobülin ailesi a-VCAM-1 b-ICAM-1,2	Endotel Endotel	VLA-4 CD11a (FLA1) CD11b (Mac-1)	Monosit, lenfosit. Bir çok lökosit türü.
2-Selektinler a-E-Selektin (ELAM-1) b-P-Selektin (GMP-140) c-L-Selektin	Endotel Trombosit Lökosit	Sialyn-Lewis X PSGL-1 PSGL-1	Granülosit, monosit, T hücresi. Monosit, lenfosit, granülosit. Endotel

**Tablo 2.** Endotel ve lökosit kaynaklı adezyon molekülleri, ligandları ve bu reseptör ligand ilişkisini kullanan lökosit cinsleri.

Bir lökositin transmigrasyonu altı aşamada gerçekleşir (29,30):

1- Endotel hücresinin aktivasyonu.

Endotel hücre zarında E-selektin ve P-selektin düzeyi artar.

2- Lökositin endotele geri dönüşümlü ( reversible ) yapışması.

Selektin-reseptör etkileşimi.

3- Lökositin endotel üzerinde yuvarlanması.

Selektin-reseptör etkileşimi.

4- Lökosit aktivasyonu.

Kemokinlerle aktive olan lenfosit yüzeyinde VCAM-1 ile bağlanan ligandların miktarı artar.

5- Lökosit, endotel bağlantısının güçlendirilmesi.

Lökositlerdeki ligandların, VCAM ve ICAM ile etkileşmesi ile.

6- Lökositin iki endotel hücresi arasından dokuya geçmesi ( transmigrasyon ).

PECAM-1 ( platelet endothelial cell adhesion molecule ) ve diğer birçok molekül görev alır.

#### 2.1.4 Endotel Dokusu ve Koagülasyon

##### Antikoagülasyon

Endotel dokusu trombositlerin adezyonuna dirençli ve koagülasyonu aktive etmeyen bir yüzey sağlar. Trombin oluşumunun kontrolü endotel dokusunun antitrombotik ve protrombotik aktivitesinin dengelenmesinde anahtar basamaktır (30). Trombin trombositleri, bir çok koagülasyon enzimini ve kofaktörünü aktive eder. Endotel hücrelerini çevreleyen matris dokusu antitrombin-III'ü ( AT-III ) aktive eden heparan sülfat ve diğer glikozaminoglikanların bağlandığı yerdir (31). Subendoteliyal doku heparin kofaktör II'yi ( heparini aktive eder ) aktive eden dermatan sülfatın depolandığı dokudur. Endotel hücresi doku faktörü inhibitörü ( DFİ ) sentezler. Bu faktör faktör Xa'yı bağlayarak inaktif hale getirir. Böylece trombin oluşumu engellenir. Ayrıca heparin endotel hücresinden DFİ salınımını artırır (30).

Endotel hücresi trombomodülin ( TM ) salgılayarak antikoagülasyona katkıda bulunur. Trombomodülin faktör Xa'yı inhibe eder. Oluşan Trombin-TM kompleksi faktör V ve faktör XIII'ü aktive eden enzimleri inhibe eder. TM'ye bağlanan trombin hızlıca inaktive edilir. Trombin-TM kompleksi antikoagülan bir faktör olan protein C'yi aktive eder. Aktive olmuş protein C ( APC )'nin aktivitesi endotelden de salınan protein S ile artırılır. APC faktör V ve VII'yi inhibe eder (30).

## **Prokoagülasyon**

Endotel hücre yüzeyini prokoagülan hale çeviren esas olay doku faktörünün ( DF ) salınımıdır. Endotel hücresi faktör IX, X trombin bağlar. Trombin endotel hücresine PAR-1 reseptörü ile bağlanır ve hücreden TF, PAI-1, NO, endotelin, prostasiklin salgılatır. Endotel hücresi üzerinde fibrin ve fibrin yıkım ürünleri için reseptörler vardır. Bu reseptörlere fibrin ve yıkım ürünlerinin bağlanması endotel hücresine lökosit adezyonunu artırır, endotel hücresinde deformeğe ve lökosit transmigrasyonuna yol açar. Kültüre endotel hücre zarında Von Willibrand faktörü ( vWF ) bağlayan glikoprotein Ib ( GP1b ) reseptörü saptanmıştır (30).

## **Fibrinolizis**

Endotel hücresi t-PA plazminojen aktivatör inhibitörü salgılar, plazminojeni membranına bağlar. Lipoprotein(a) plazminojen ile endotel zarına bağlanmak için yarışır. Trombomodüline bağlı formdaki trombin TAFİ'i ( trombin ile aktive olan fibrinolizis inhibitörü ) aktive eder. Aktive olan TAFİ fibrinden bir peptit dizisini koparır. Geride kalan fibrin môlekülüne plazminojen/plazmin ve t-PA bağlanamaz ve sonuçta fibrinolizis engellenir (30).

## **2.2 Endotelyal Disfonksiyon**

Son 20 yıl içerisinde, vasküler endotel parakrin, endokrin ve otokrin bir organ olduğu ve vasküler hemostaz için olmazsa olmaz olduğu anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozulmaların ( yani endotelyal disfonksiyonunun ) aterosklerozun, aterosklerotik plak oluşumunun ve komplikasyonlarının gelişmesinde ana etken olduğunu ortaya çıkarmıştır (33,34).

Endotelyal disfonksiyon, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO azalmasıdır. Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstriktör etki artar (35). Bu dengesizlik, endotel disfonksiyonunun karakteristiği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya

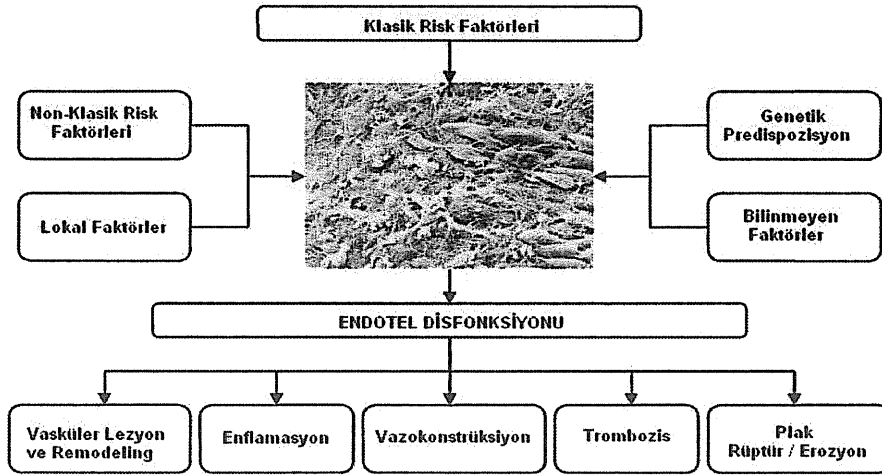
yol açar. Diğer bir yandan endotel disfonksiyonu “Endotelyal Aktivasyon” göstergesi olup, proinflatuar, proliferatif ve prokoagülan ortam yaratmaktadır (36). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki gözönüne alındığında, endotel disfonksiyonunun varlığı olumsuz kardiyovasküler olayların öngörücüsü olabilir.

### 2.2.1 Endotelyal Disfonksiyon ve Risk Faktörleri

Kardiyovasküler risk faktörleri ile aterosklerotik hastalık arasındaki ilişki kanıtlanmış olmasına rağmen, bu risk faktörlerinin lezyon oluşumuna ve akut koroner sendromlara nasıl yol açtığı halen netlik kazanmamıştır. Bazı bireylerde birçok klasik ve klasik olmayan risk faktörleri bulunmasına rağmen, aterosklerotik hastalık gelişmemesi aradaki bir bağlantıda kopukluk olduğunu göstermektedir. Bu noktada endotel hücrelerinin stratejik yerleşimi nedeniyle ( kan ile vasküler duvar arasında mekanik ve biyolojik bariyer ) bu kopukluğun ana bileşeni olduğu düşünülmektedir.

Ateroskleroz ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile alakalı risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de alakalı olduğu bulunmuştur. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri, reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir (37). Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler (38). Artmış oksidatif stres endotel disfonksiyonunun patogenezindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir, klasik ve klasik olmayan risk faktörlerinin endotel üstündeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir (37-39).

Tüm bu bulguların eşliğinde, endotel fonksiyonu tüm kardiyovasküler risk faktörleri ile vasküloprotektif etkenlerin bir ilişkisi olduğu düşünülebilir, başka bir deyişle endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilir ( Şekil 2 ).



Şekil 2. Endotelial disfonksiyon: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası. Piero O.

*Bonetti et al; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:168-175.*

### 2.2.2 Klinik Sendrom Olarak Endotel Disfonksiyonu

Endotelial disfonksiyon bir klinik sendrom olarak kabul edilebilir, kardiyovasküler olayların öngörücüsü olarak değerlendirilmelidir (40-42).

Azalmış NO sunumu ile karakterize olan koroner endotelial disfonksiyon, miyokard iskemisi ile yakından ilişkilidir (43). Fizik ya da mental stres sırasında oluşan artmış miyokardiyal kan ihtiyacı, epikardial koroner damarlardaki endotel bağımlı vazodilatasyon ile sağlanır (44-46). Diğer yandan anjiyografik olarak normal epikardiyal koroner damar yapısına sahip ancak anjina pectorisi olan vakalarda, mikrovasküler endotelial disfonksiyon gösterilmiştir (47-49). Zeiher ve arkadaşları, hemodinamik olarak ciddi koroner arter stenozuna sahip olmayan hastalarda, egzersizle indüklenen miyokardiyal perfüzyon defektleri ile yetersiz koroner vazodilatasyon arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (50). Sonuç olarak miyokard iskemisi hem epikardiyal koroner arterin hemde koroner mikrovasküler yatağın endotelial disfonksiyonundan kaynaklanabilir.

Endotel disfonksiyonu akut koroner sendromların patogenezinde önemli rol oynar (51). Aterosklerotik plağın rüptüre olmasına yol açan plak destabilizasyonu, enflamatuar sürecin hem plak içi hemde proenflamatuar mediatör aracılığı ile olan etkisi ile gerçekleşir (52). Endotel disfonksiyonu oksidatif stres ile ilişkili olup, oksidatif stres enflamatuar prosesin en önemli

tetikleyicisidir (53). NO, plak hassasiyetini artıran birçok enflamatuar proteinin kontrolünü yapan transkripsiyon nükleer faktör factor-kB'nin inhibisyonu ile olur (56,57).

Normal sağlıklı endotel dokusu antitrombotik bir ortam oluşturur. Bu ortamda antiagregan etkiyi: NO ve prostasiklin; antikoagülan etkiyi: heparin, protein C, protein S; ve fibrinolitik etkiyi: doku plazminojen aktivatörü oluşturmaktadır (22). Endotel disfonksiyonu sonucu, antikoagülan etki azalmakta ve prokoagülan mediatörlerde ( Doku Faktörü, Plazminojen Aktivatör İnhibitör ) rölatif olarak artma meydana gelmektedir (58). Bu da vasküler yatakta tromboza olan yatkınlığı arttırmaktadır. Endotel disfonksiyonu olan vakalarda trombositlerden salınan mediatörlerin vazokonstriksiyon yapma kapasiteleri artmaktadır. Buna ilaveten, endotel disfonksiyonu varlığında Endotelin-1 gibi kuvvetli vazokonstriktörlere yanıt artar ki, yaygın sistemik ateroskleroza olan hastalarda bu mediatör düzeyleri ciddi bir şekilde artmıştır (59,60).

Genel olarak değerlendirildiğinde; endotel disfonksiyonu aterosklerotik plak hassasiyetini artırarak; plak rüptürünü tetikleyerek; trombüs oluşumuna uygun ortam hazırlayarak ve akut koroner sendromların gelişimindeki değişik tetik mekanizmalarında rol oynayabilir (61).

### **2.2.3 Endotel Disfonksiyonu ve Klinik Prognoz**

Endotel disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki pek çok çalışmada kesin bir şekilde ortaya konmuştur. Bu ilişki göz önüne alındığında endotel disfonksiyonun aterosklerozun prognozunu da etkileyeceği belirgindir. Non-obstruktif koroner arter hastalığı olan hastalarla ilgili yapılan bir çalışmada, ileri derecedeki koroner arter endotel disfonksiyonu olan hasta subgrubunda, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile yakından ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada hafif koroner arter endotel disfonksiyonu olan hasta popülasyonunda ise kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin anlamlı bir şekilde artmadığı gözlenmiştir (62). Benzeri değişik çalışmalardan ortaya çıkan sonuç, bozulmuş koroner arter endotel disfonksiyonunun olumsuz koroner hadiselerin güçlü bir öngörücüsü olduğunu göstermektedir (61,62).

#### 2.2.4 Endotel Disfonksiyonu Tedavisi

Endotel disfonksiyonu tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü bir bozukluktur. Klasik ve klasik olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinin endotel disfonksiyonu ile olan ilişkileri göz önüne alındığında, mevcut risk faktörlerinin kontrol altına alınması endotel disfonksiyonunu da düzeltecektir ( Buna örnek olarak; antihiperlipidemik tedavi (63), antihipertansif tedavi (64), tütün ürünlerinin kullanılmaması (65), postmenapozal hormon replasman tedavisi (66), folik asit replasmanı (67), fiziksel egzersiz (68) sayılabilir.

Yüksek kolesterol seviyelerinin düşürülmesi endotel fonksiyonlarında önemli bir iyileşme ile alakalıdır. Kullanılan tedavi yönteminden bağımsız olmakla birlikte, günümüzde statinler bu konuda en başarılı ajanlar olarak gözükmektedir. Statinlerin endotel disfonksiyonlarını düzeltmedeki rolünün, serum kolesterol değerlerini düşürmedeki direkt etkisinden bağımsız olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (69). Statinlerin bu endotel koruyucu paleotropik etkisi; antioksidan ve özellikleri, antienflamatuar etkileri ve NO biyoyararlanımı düzeltmeleri ile alakalıdır (69). Statinler bu olumlu etkilerinden dolayı endotel disfonksiyonunun tedavisinde ve kardiyovasküler primer ya da sekonder korunma konusunda gelecek vaad etmektedir (71).

Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ( ACEİ ), NO biyoyararlanımını anjiotensin II sentezini azaltarak ve bradikinin yıkılmasını engelleyerek artırır. Ayrıca ACEİ'ler "endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün" etkisini artırır. Kısa ve uzun vadeli ACEİ tedavisi ile koroner ve periferik arterlerde endotel fonksiyonlarında düzelme görülmektedir (72,73).

Daha önce de belirtildiği üzere endotel disfonksiyonunun temelinde oksidatif stres yattığı için, antioksidan ajanların tedavide kullanılması mantıklı gözükmektedir (37). Glutathion (74), N-asetilsistein (75), Vitamin-C (76-77) gibi antioksidanların, aterosklerotik bireylerde koroner ve periferik arterlerdeki endotel disfonksiyonunu geri çevirdiği gösterilmiştir. Diğer yandan invitro çalışmalarda güçlü antioksidan etkisi gösterilmiş olan Vitamin-E'nin invivo etkisi tam anlamı ile ispatlanamamıştır (78).

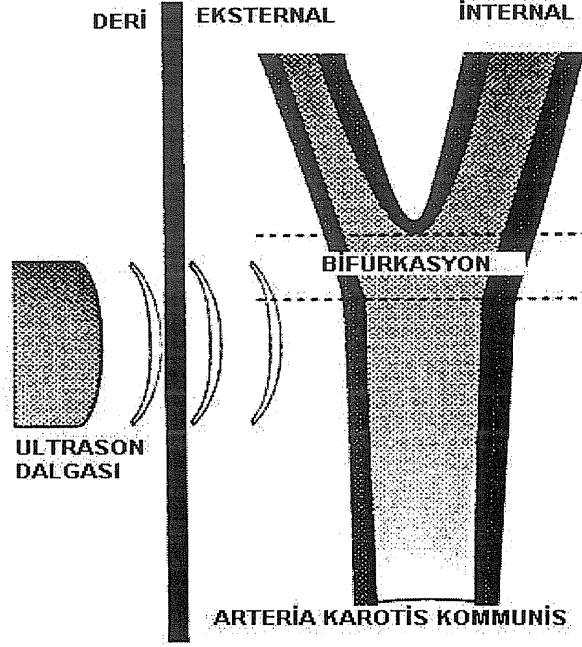
### 2.3 Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle sistemik ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Aterosklerotik arter duvar patolojisi klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilmektedir. Bu noninvazif teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezonans görüntülemenin vermediği bulguları sağlamaktadır (79). B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yükünlüğünün incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. Arter intima ve media tabakasının toplam kalınlığının ölçümü (IMK) en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arter sistemi yüzeysel yerleşimi, görüntülenmesinin kolay olması, çap büyüklükleri ve hareketsiz olması nedeniyle en sık kullanılan damarlardır.

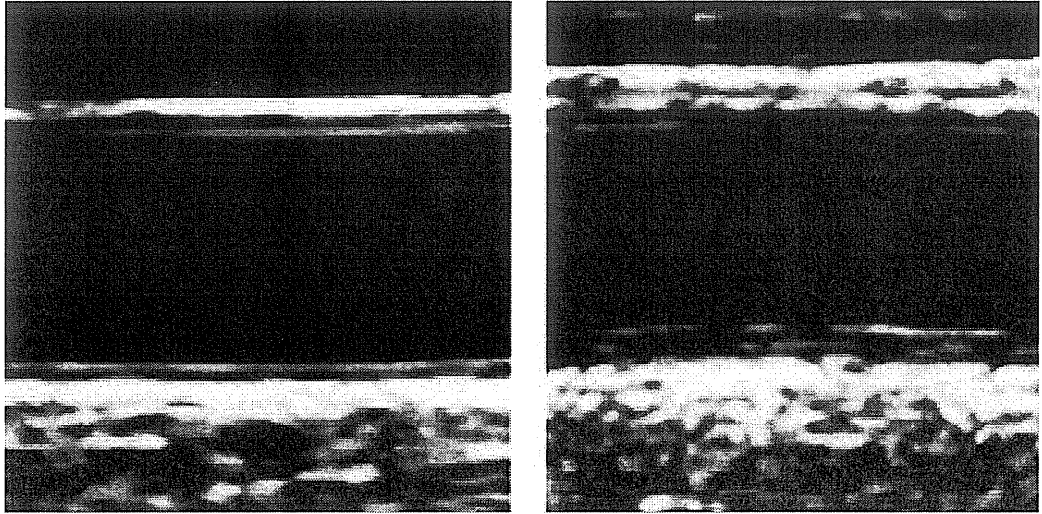
Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülenmesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) rahatlıkla ayırt edilebilmektedir. Her iki duvarda da sırası ile ekojenitesi yüksek ve zayıf katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı ("öncül sınır"), eko veren anatomik geçiş bölgesine denk gelmektedir, "gain" ayarı bağımlı değildir (80). Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı ("uzak sınır") ultrasonografi sisteminin "gain" ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. IMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine "öncül sınır yöntemi" denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media-adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda IMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (81). Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (81). Adventisya, mediaya göre daha ekojen ve yakın (ön) duvarda adventisya-media sınırından potansiyel ekojenik görüntü, adventisyanın



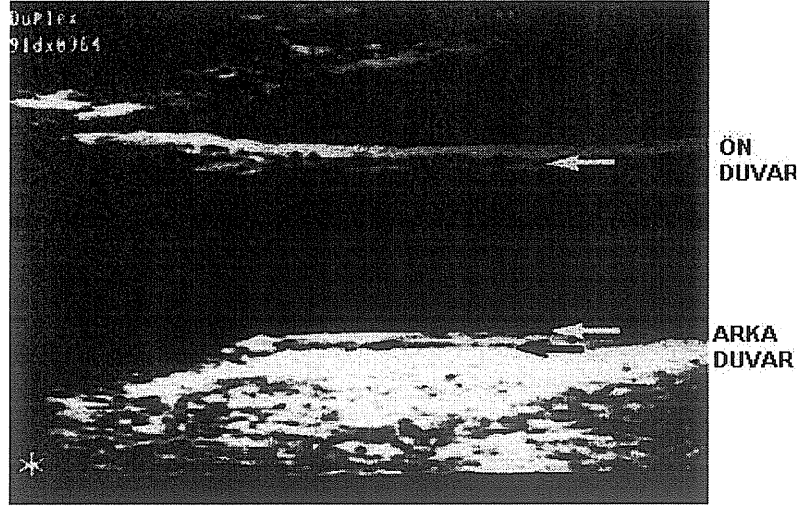
alt tabakalarındaki yüksek ekojenite nedeniyle kaybolmaktadır Şekil 3- 5'de. IMK ölçümünün şematik görüntüsü ve ultrasonografik görüntüler, Tablo 3'de ise arteryel ultrasonografik morfolojik sınıflama görülmektedir.



Şekil 3. İntima Media Kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü



Şekil 4-A. Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; 4-B. Sağda ise intima-media kalınlığı artmış olan karotis arter doppler ultrasonografi görüntüsü.



Şekil 5. Karotis arter ön ( yakın ) ve arka (uzak ) duvarının ultrasonografik görünümü.

SINIF	ULTRASONOGRAFİK MORFOLOJİ	SKOR*
I	<b>Normal:</b> Üç ultrasonografik tabaka ( intima-media-adventisya ve periadventisya ) tam olarak ayırt edilebiliyor. En az 3 cm'lik bölgede lümen-intima sınırında bozulma yok.	2
II	<b>İntima-media granülasyonu:</b> İntima-media bölgesinde granüler ekojenite ve/veya artmış intima-media kalınlığı ( 1mm.den' büyük )	4
III	<b>Hemodinamik bozukluk yaratmayan plak:</b> Lokalize duvar kalınlaşması ve tüm ultrasonik tabakalarda yoğunluk artışı. İntima-media kalınlığı 2 mm.'den büyük	6
IV	<b>Stenotik plak:</b> III gibi, fakat duplex taramada hemodinamik bozukluk yaratan plak, stenoz %50'den büyük	8

\*Hesaplanan skor tek bir artere aittir. Hastanın toplam skoru 4 arterin toplam skoruna aittir.

Tablo 3. Arteriyel Ultrasonografik Morfoloji Sınıflandırma.

Toplumda IMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01-0,03 mm'lik artma bildirilmiştir (82,87). Artmış karotis arter IMK bize bir çok kardiyovasküler risk faktörü hakkında bilgi verebilir ( Yaş, DM, total kolesterol, tütün kullanımı ile yakın ilişkisi bulunan IMK endeksindeki artış ), ayrıca bu artış gelişebilecek angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından alakalıdır (88). Bu yakın ilişkiden dolayı karotis arter IMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanılmıştır.

Karotis arter IMK ölçümünde değişik ölçüm metodları kullanılabilir. Çoğu çalışmada arka ( uzak ) duvarın IMK kullanılmış olmasına rağmen, bazı otörler ön ( yakın ) duvarıda ölçümlere katmış ve ikisinin ortalamalarını almaktadır (89,91). Ön ( yakın ) duvar IMK ölçümleri histolojik kalınlıkla % 80 örtüşmektedir (81). Yapılan üç çalışmanın toplu incelemesinde ( n=1947 ) ön ( yakın ) ve arka ( uzak ) duvar IMK ölçümleri arasında 0,02 mm farklılık bulunmuştur (1,83). Ön ( yakın ) duvarın IMK ölçümleri "gain" bağımlıdır, fakat ultrasonografi sistem ayarları standardize edildiğinde hata payı düşmektedir. IMK ile ilgili çalışmaların çoğunda arteria karotis komünis (KKA) kullanılmaktadır. İnternal karotis arter (IKA) ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanılmıştır (89,90). KKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarlarının paralel seyirinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. IKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. IKA'in anatomik olarak daha derin dokuda yer alması ve tortüozite göstermesi, teknik olarak daha zor değerlendirilmesine neden olmaktadır. Buna rağmen KKA'in aterosklerotik lezyonlarının klinik olarak daha geç dönemde ortaya çıkması IKA'nın da ölçümlerinin yapılmasını önemli kılmaktadır (93). Genel olarak kabul gören düşünce toplam 12 yerden ölçüm yapılmasıdır. KKA, IKA, karotid bifurkasyon'dan alınan ölçümlerde, üç lokalizasyonun her birinden ön ( yakın ) ve arka ( uzak ) duvar IMK hem sağ hemde sol olmak üzere değerlendirme yapılmalıdır (98). Bu 12 bölgeden yapılan toplu ölçümün tek bir bölgeden yapılan değerlendirmeye göre aterosklerotik koroner arter hastalığının öngörümünde çok daha anlamlı olacağı belirgindir (94).

Karotis IMK ile ilgili çalışmaların ilk başlarında karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmişlerdir, fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesinin operatöre bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştır. Günümüzde plak ölçümüne gerek duyulmamaktadır (86).

Karotis arter IMK kalınlığı ölçümlerinin, ateroskleroz ile ilgili bir çok çalışmada kullanılmasına rağmen, gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtmıyorsa yansıtmadığı halen tartışılmaktadır. Bunun nedeni, ultrasonografik olarak intima ile medianın birbirinden ayırdedilememesi ve IMK olarak her ikisinin toplam kalınlığı ölçümde değerlendirilmesidir. Aterosklerozun esas olarak intimayı etkilediği düşünülürse, daha ayrıntılı incelemeye gerek olduğu kanısı yaygındır. Bots ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KKA IMK ile ‘ankle-brachial indeks’ bakılan alt ekstremitte arterlerinin aterosklerozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (95). Diğer çalışmalarda da karotis arter IMK ile periferik arterlerin aterosklerozu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (95,97). Ateroskleroz’un sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter aterosklerozu ile olması beklenmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalar prospektif veya kesitsel olarak yapılmış ve karotis arter IMK ile koroner kalp hastalığına bağlı morbidite ve mortalite araştırılmıştır (84,85). Başka çalışmalarda ise anjiyografi ile tesbit edilen koroner arter hastalığı ile karotis arter IMK arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmalarda , koroner arter hastalığının varlığı ile IMK arasındaki ilişki araştırılmış ve bazılarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

### 3. MATERYAL METOD

#### 3.1 Çalışma Grupları

Çalışmaya üniversite Tıp Fakültemizin kardiyoloji kliniğine başvuran ve klinik endikasyonla koroner anjiyografi yapılan 100 hasta dahil edildi. Bu hastaların 50'si kalp kapağı patolojisi nedeniyle operasyona alınacak 40 yaş üstü, herhangi bir koroner damarda %25 üstünde darlık bulunmayan koroner anjiyografisi normal kabul edilen hastalar idi ( kontrol grubu = Grup B ). Diğer 50 hasta ise KAH nedeniyle CABG operasyonu planlanan hasta grubu idi ( çalışma grubu = Grup A ). Bu hastalar, angina pectoris ile birlikte iskemik bulguları olan; asemptomatik olup yapılan testler sonucunda aterosklerotik kalp hastalığından şüphelenilen; kalp kapak rahatsızlığı ya da sol ventrikül fonksiyon bozukluğu bulunup KAH'ı açısından risk faktörleri taşıyan ve altta yatan ya da eşlik eden iskemik etyolojinin araştırıldığı olguları kapsamaktaydı. Daha önceden koroner revaskülarizasyon yapılmış, karotis cerrahisi/stent uygulanmış veya serebrovasküler hastalık geçirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Herhangi bir koroner arterde, anjiyografik olarak % 25 ve üzeri darlık saptanması KAH'ı olarak kabul edildi. Klinik olarak anlamlı KAH herhangi bir koroner damarda % 50'nin üzerinde darlık varlığı olarak kabul edildi. 100 hastanın 50'si çalışma grubu ( Grup A ) olarak ( 44 erkek, 6 kadın ) alındı. Geri kalan 50 hasta da kontrol grubu ( Grup B ) olarak ( 21 erkek, 29 kadın ) çalışmaya alındı.

#### 3.2 Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların yatışı sonrası fizik muayeneleri, postero-antero akciğer grafileri, tam kan sayımları ve rutin biyokimya incelemeleri yapıldı. Hastaların semptomları, ateroskleroz için risk faktörleri ve güncel medikal tedavileri belirlendi. Hastaların hepsine karotis arter ultrasonografileri yapıldı.

### 3.3 Biyokimyasal Çalışmalar

Rutin biyokimyasal incelemeler Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarında Abbot Aeroset cihazı ile yapıldı ( Total kolesterol ve trigliserid değerleri de dahil ). HDL kolesterol dextran sulfat magnezyum presipitasyonu sonrası ölçüldü. LDL kolesterol Friedewald metodu (99) ile hesaplandı.

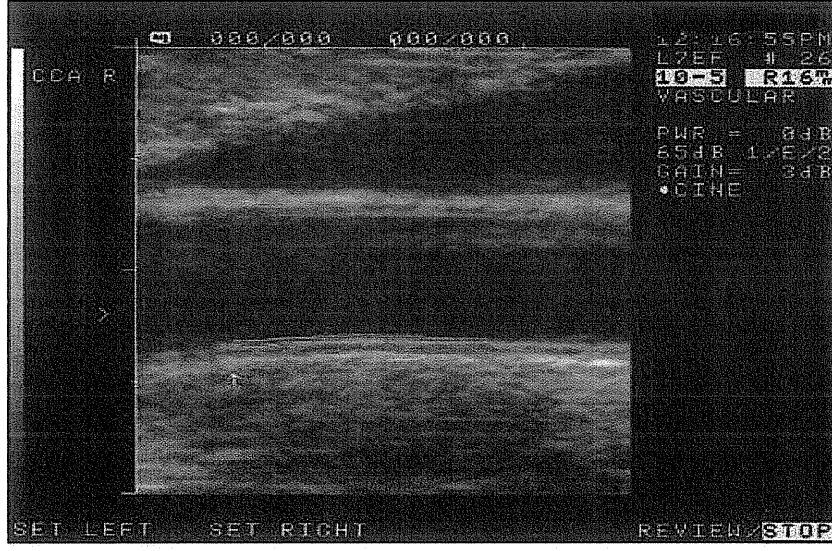
### 3.4 Risk Faktörlerinin Tanımlanması

Hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanan veya kan basıncı ölçüm ortalaması  $>140/90$  mmHg (diyabetikler için  $>130/80$ ) olması; DM, antidiyabetik ilaç kullananlar veya açlık kan şekeri  $>125$  mg/dl olması; hiperlipidemi, açlık total kolesterol değeri  $> 200$  mg/dl, LDL kolesterol değeri  $>130$  mg/dl olması veya başvuru sırasında lipid düşürücü ilaç kullanılması halinde, son üç yıl içinde sigara içenler aktif sigara içicisi olarak kabul edildi.

### 3.5 Görüntüleme Yöntemleri

Karotis arter IMK ölçümü için hastalar, sırtüstü yatar pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde pozisyon verildi. Sağ ve sol karotis arterler, ultrasonografi cihazı ile (Toshiba Povervision 6000; Kumamoto, Japonya) 7,5 mHz doğrusal prob görüntüledi. Bütün hastaların bilateral KKA, IKA ve EKA ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfolojik olarak incelendi. Aterosklerotik plağın varlığı, IMK ayrı olarak değerlendirmeye alındı. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik bir segment belirlendi ve elde edilen görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu görüntülerden özel bir intima-media kalınlığı ölçüm programı (M'Ath ver. 2.0; Metris, Argenteuil, Fransa) ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak, ele alınan segmentin en üst ve ortalama KIMK değerleri saptandı. Ölçüm her iki ana karotis arter için de uygulandı. Daha sonra, bu değerler ayrı ayrı ve ortalamaları alınarak değerlendirildi (Şekil 10). Üç

ayrı tarama açısı kullanıldı: anterior ve posterior oblik, lateral açı. Bu açılardan elde edilen verilerin ortalaması alındı. Aterosklerotik plaklı segmentler bu hesaplama katılmadı. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü.



Şekil 6 : Karotis Arter İntima Media kalınlığının ölçülmesi.

### 3.6 Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi

Tüm hastalara femoral arterden standart Judkins yöntemiyle koroner anjiyografi yapıldı. Sineanjiyografi ekipmanı olarak Philips Integris H 3000 ( Berlin, Almanya ) veya Siemens ARTIS MPC ( Münih, Almanya ) marka kullanıldı. Bütün koroner anjiyografiler DICOM formatında compact disklere kaydedildi ve daha sonra visüel olarak deneyimli kardiyologlar tarafından değerlendirildi. Her bir segment iki ortogonal pozisyonda incelendi. Koroner arter hastalığı, herhangi bir koroner damarda % 25 ve üzerinde darlık olması olarak değerlendirildi. Sol ana koroner arter, diğer üç majör koroner arter ve bunların 2.0 mm ve üzerindeki yan dallarında arter lümenini % 50 veya daha fazla daraltan lezyon olması anjiyografik olarak anlamlı KAH olarak kabul edildi.

### 3.7 İstatistik Analizi

Toplanan veriler SPSS veri 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences SPSS Inc, Chicago, IL) programında veri tabanına girildi ve MedCalc veri 7.6.0 programının kullanıldığı ROC (receiver operating characteristics curve) analizi dışındaki tüm istatistiksel analizler aynı programda gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi.  $p < 0.005$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma popülasyonu, KAH hastalığı olan tek ve çok damar hastaları ile kontrol grubu olacak şekilde üç gruba ayrıldı. İstatistiksel analizler, tüm verilere normalite testleri uygulandıktan sonra hem üç grup arasında, hem de KAH olan ve olmayanlar şeklinde iki grup arasında uygun ve ayrı yöntemler kullanılarak gerçekleştirildi. Üç grup karşılaştırmalarında, normal dağılıma uyan parametreler için One Way ANOVA ve post hoc Tukey veya Tamhane's testleri; normal dağılıma uymayan parametreler için ise Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarında tüm değişkenlere normalite testleri uygulandıktan sonra normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student-t testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sınıflandırılmış değişkenlere ise çok gözlü  $\chi^2$  (Chi-square) veya Fischer'in exact testi uygulandı. Ortalama KİMK değerlerinin KAH'i belirleyicileri ROC analiz ile sınırlandı ve KAH'nı tahmin etmede kullanılabilecek bağımsız değişkenleri belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Karşılaştırmalarda  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışma grubundaki 50 hastadan 44'ü (%88) erkekti ve yaş ortalaması 63,56±9,22'di. Kontrol grubundaki 50 hastadan 21'i (%42) erkekti ve yaş ortalaması 58,54±11,50'di. Çalışma ve kontrol grubunun koroner risk faktörleri ve özellikleri tablo 4'de görülmektedir. Grup A'da erkek hasta popülasyonunda, DM, hiperlipidemi, PAH'ı, sol ventrikül EF değeri düşüklüğü ve sigara içenlerin sayısı anlamlı olarak (p<0,05) daha fazla idi. İki grup yaş, beden kütle indeksi ve kan basınçları bakımından birbirine benzer bulundu. Hipertansif (p:0.14) hasta oranı grup A'da daha fazla olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı; ilaveten hastaların kan grupları değerlendirildiğinde çalışma grubunda (grup-A) AB Rh+ (%58,3) ve O Rh+ (%54,5) kan grubu taşıyıcıları fazla olduğu gözlemlendi. Ancak bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışma ve kontrol gruplarında doppler ultrasonografik olarak karotis arterde kalsifikasyon ve plak varlığı incelendiğinde çalışma grubunda (grup-A) kalsifikasyon (%58,3) ve plak (%58) varlığının kontrol grubuna (grup-B) göre daha fazla olduğu gözlemlendi (Tablo 7). Ancak bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

RİSK FAKTÖRLERİ	KORONER ARTER HASTALIĞI		P DEĞERİ
	GRUP-A	GRUP-B	
YAŞ (yıl)	63.56±9.22	58.54±11.50	AD
ERKEK	44/50 ( %88 )	21/50 ( %42 )	.000
DM	31/50 ( %62 )	9/50 ( %18 )	003
HT	35/50 ( %70 )	29/50 ( %58 )	AD
HPL	34/50 ( %68 )	15/50 ( %30 )	.000
SİGARA	38/50 ( %76 )	23/50 ( %46 )	002
AİLE HİKAYESİ	12/50 ( %24 )	9/50 ( %18 )	AD
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	27.67±4.35	28.09±6.35	AD
SV EF (%)	53.66±14.45	62.18±12.51	004
PAH	10/50 ( %20 )	1/50 ( %2 )	004

**Tablo 4:** Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması. Grup A: Koroner arter hastalığı var; Grup B: Koroner arter hastalığı yok. AD: Anlamlı değil ( p> 0,05).

Grupların KİMK'ları değerlendirildiğinde, hem sağ ve sol karotis arterler için ayrı ayrı ölçülen ortalama değerler, hem de her iki karotis artere ait değerlerin ortalamalarının grup-A'de anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ( $p<000$ ; Tablo 5).

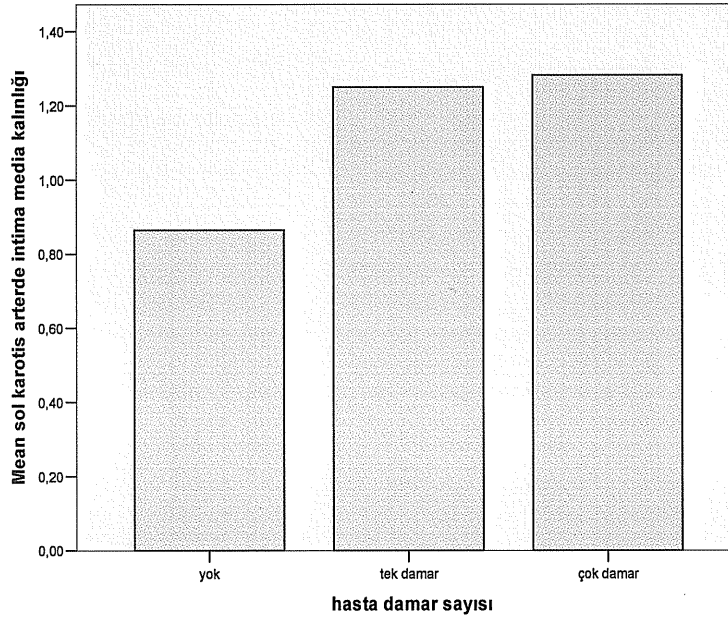
KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI		GRUP-A ( Ort.±SS )	GRUP-B ( Ort.±SS )	P DEĞERİ
SAĞ	Min. (mm)	0.6	0.4	0,000
	Max. (mm)	4	1.5	
	Mean (mm)	1.282±0.531	0.794±0.299	
SOL	Min. (mm)	0.7	0.3	0,000
	Max. (mm)	2.7	1.7	
	Mean (mm)	1.278±0.383	0.864±0.343	

**Tablo 5:** Koroner arter hastalığı varlığına göre karotis arter intima-media kalınlılarının karşılaştırılması. Grup-A: Koroner arter hastalığı var, Grup-B: Koroner arter hastalığı yok.

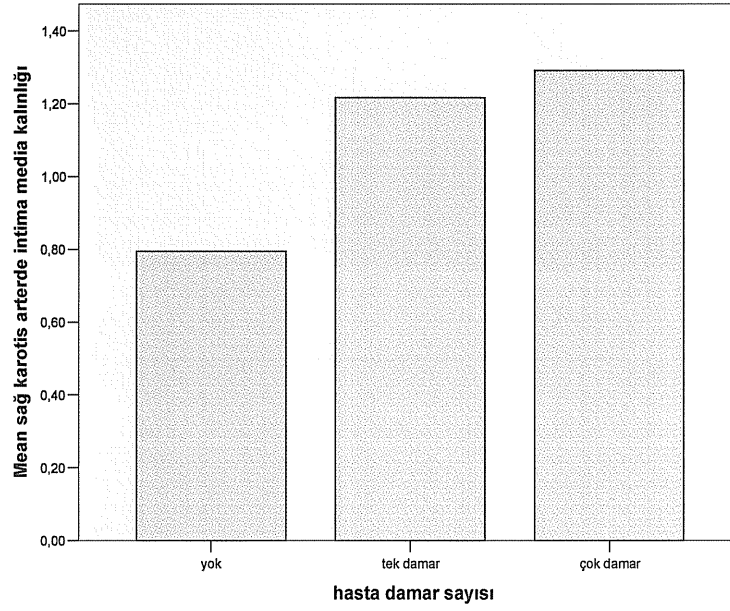
Koroner arter hastalığı grubu daha sonra tek damar (grup-A1, n=6) ve çok damar (grup-A2, n=44) hastalığı olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ortalama KİMK değerleri grup-A1'de sırasıyla sağ 1,216±0.292 mm ve sol 1,250±0,333 mm; grup-A2'de sağ 1,290±0,557 mm ve sol 1,281±0,393 mm bulundu ( $p<.000$ ). Grup-B'de ise ortalama KİMK değerleri sırasıyla sağ 0,794±0,299 mm ve sol 0,864±0,343 mm bulundu ( $p<.000$ ). Ayrıca, grup-B'den grup-A2'ye gidildikçe, yani anjiyografik KAH varlığı ve yaygınlığı arttıkça, KİMK değerlerinin arttığı ve gruplar arasında anlamlı fark ( $p<.000$ ) olduğu görüldü (Tablo 6, Şekil 7 ve Şekil 8).

KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI		ARTER	GRUP-A1 (n=6) ( Ort.±SS )	GRUP-A2 (n=44) ( Ort.±SS )	GRUP-B (n=50) ( Ort.±SS )	P DEĞERİ
SAĞ	Min. (mm)		0.7	0.6	0.4	<b>.000</b>
	Max. (mm)		1.5	4	1.5	
	Mean (mm)		<b>1.216±0.292</b>	<b>1.290±0.557</b>	<b>0.794±0.299</b>	
SOL	Min. (mm)		0.7	0.7	0.3	<b>.000</b>
	Max. (mm)		1.5	2.7	1.7	
	Mean (mm)		<b>1.250±0.333</b>	<b>1.281±0.393</b>	<b>0.864±0.343</b>	

**Tablo 6:** Karotis arter intima-media kalınlıklarının anjiyografik koroner arter hastalığı varlığına ve yaygınlığına göre karşılaştırılması. Grup-A1: Tek damar hastalığı olanlar, Grup-A2: Çok damar hastalığı olanlar ( 2 damar ve fazlası) Grup-B: Koroner arter hastalığı yok. n: hasta sayısı.



**Şekil 7:** Sol karotis arter ortalama intima-media kalınlıklarının anjiyografik koroner arter hastalığı varlığına ve yaygınlığına göre karşılaştırılması.



**Şekil 8:** Sağ karotis arter ortalama intima-media kalınlıklarının angiografik koroner arter hastalığı varlığına ve yaygınlığına göre karşılaştırılması.

Çalışma (Grup A) ve kontrol (Grup B) grubu hastaların karotis arterlerindeki kalsifikasyon ve plak varlığı karşılaştırıldığında, çalışma grubunda ki hastalarda kalsifikasyon ( Grup-A'da; %58,3 n=28, Grup-B'de; %41,7 n=20 ) ve plak (Grup-A'da; %58 n=29, Grup-B'de; %26 n=13 ) varlığı daha fazla görülmesine rağmen bu fazlalık her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7).

KAROTİS ARTERDE KALSİF. VE PLAK VARLIĞI		GRUP-A (N:50)	GRUP-B (N:50)	P DEĞERİ
KALSİFİKASYON	VAR	28 (%58,3)	20 (%41,7)	AD
	YOK	22 (%42,3)	30 (%57,7)	
PLAK	VAR	29 (%58)	13 (%26)	AD
	YOK	21 (%42)	37 (%74)	

**Tablo 7:** Çalışma (grup-A) ve kontrol (grup-B) grubu hastaların karotis arterlerindeki kalsifikasyon ve plak varlığının dağılımı. Grup-A: Koroner arter hastalığı var. Grup-B: Koroner arter hastalığı yok. n:hasta sayısı

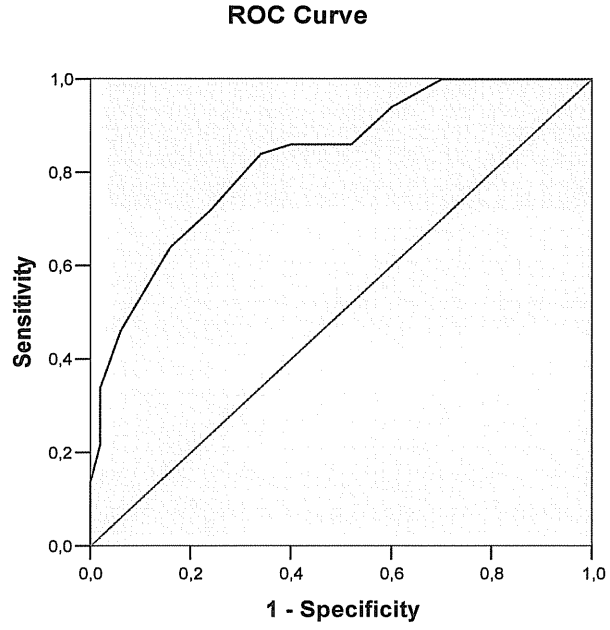
Çalışma grubundaki (Grup-A) hasta damar tiplerine bakıldığında, sol ana koroner arter tutulumunun (LMCA) en az olduğu ( %16 n=8 ), sol anterior

desending arter (LAD) tutulumunun ise en fazla ( %94 n=47) olduğu gözlemlendi. Bu hastaların da 11'inde LAD arterin total tıkalı olduğu görüldü (Tablo 8).

Tutulan hasta damar sayısı (n=50)		LMCA	LAD	CX	RCA
Tek damar+yan dal	6/50 (%12)	8/50 (%16)	47/50 (%94) (11'i %100 tıkalı)	39/50 (%78) (7'si %100 tıkalı)	37/50 (%74) (12'si %100 tıkalı)
İki damar	3/50 (%6)				
İki damar+yan dal	15/50 (%30)				
Üç damar	11/50 (%22)				
Üç damar+yan dal	15/50 (%30)				

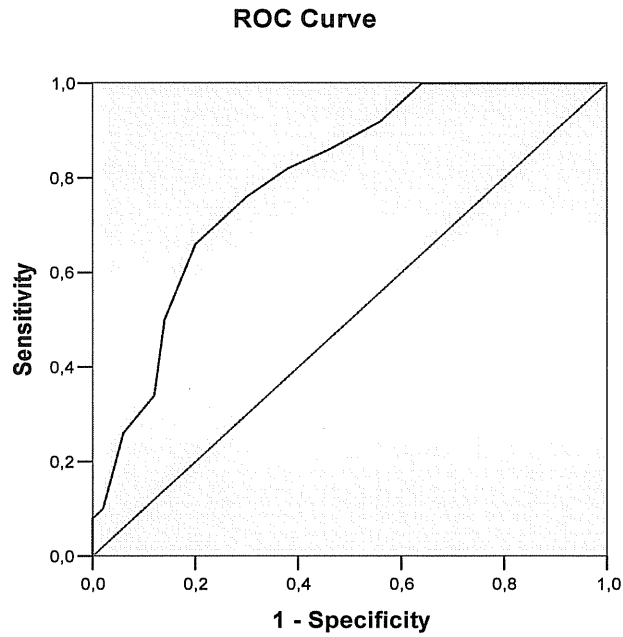
**Tablo 8:** Çalışma (grup-A) grubu hastalarındaki tutulan damar sayıları ve damar tipleri. Grup-A: Koroner arter hastalığı var. LMCA: Sol ana koroner arter, LAD: Sol ön inen arter, CX: Circumflex arter, RCA: Sağ ana koroner arter, n:hasta sayısı.

Anjiyografik KAH varlığını belirleme açısından test olarak KİMK ölçümleri "receiver operating characteristic curve" ( ROC ) analizi ile değerlendirildiğinde ( Şekil 9, Şekil 10) herhangi bir cut-off değeri için tanı testi olarak KİMK anlamlı duyarlılık ve özgünlük göstermektedir. Bu analize göre, kestirim değeri olarak ortalama sağ KİMK 0,95 mm alındığında, anjiyografik KAH'nı %84 duyarlılıkla belirleyebildiği görüldü ( eğri altındaki ROC alanı=0,830, %95 güven aralığı:0,752-0,908 ). Yine kestirim değeri olarak ortalama sol KİMK 0,95 mm alındığında, anjiyografik KAH'nı %82 duyarlılıkla belirleyebildiği görüldü ( eğri altındaki ROC alanı=0,797, %95 güven aralığı:0,710-0,884 ).



Diagonal segments are produced by ties.

**Şekil 9:** Ortalama sağ karotis arter intima-media kalınlığının anjiyografik koroner arter hastalığı tanısı için değerini belirleyen ROC eğrisi.



Diagonal segments are produced by ties.

**Şekil 10:** Ortalama sol karotis arter intima-media kalınlığının anjiyografik koroner arter hastalığı tanısı için değerini belirleyen ROC eğrisi.

## 5. TARTIŞMA

Ateroskleroz kronik, çok faktörlü ve genel olarak tüm arteryel sistemi etkileyen bir hastalıktır (107). Bu nedenle, arteryel sistemin herhangi bir bölgesindeki aterosklerotik değişikliklerin ciddiyeti, arteryel sistemdeki diğer aterosklerotik tutulum hakkında da bilgi verir. Bu ilişkide özellikle koroner arterler, karotis arterler ve femoral arterler arasındaki ilişki daha ön plandadır. Ateroskleroz gelişiminde etkili olan benzer laminar akım örneklerine sahip olmaları, femoral ve karotis arteryel sistemlerin kolay görüntülenebilmesi, dolayısıyla bu arterlerdeki aterosklerozun yaygınlığının belirlenmesi, eşlik eden koroner aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti hakkında da bilgi verebilir (109).

Birçok klinik çalışmada KİMK artışı koroner ateroskleroz için gösterge olarak kabul edilmiştir ( 5,91,95,98,100,101,102 ). İMK koroner arterleri de içine alan generalize aterosklerotik sürecin bir göstergesidir. KAH'ın birçok risk faktörü ile olan ilişkisi mevcut olması da atherosklerozun ortak patofizyolojik mekanizmaları göstermektedir ( 84,96,103,104,105,106 ).

Ultrasonografik olarak intima ve media tabakalarının birbirinden ayrılması mümkün değildir. İntimal kalınlaşma esas olarak intimada oluşan aterosklerozdan köken almakta iken, media kalınlaşmasında esas sorumlu faktör düz kas hipertrofisidir (107). Vasküler yataktaki aterosklerozun erken değişiklikleri olarak hastalarda endotel disfonksiyonu veya her iki tabakanın ortak etkilenmesinin göstergesi olan intima-media kalınlaşmasının araştırılabileceği öne sürülmektedir. Genel olarak KİMK'nın kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (109,110). Bunun yanında KİMK'nın uzun dönem takiplerde asemptomatik hastalarda KAH ve inme riskindeki artışın bir göstergesi olduğu da ortaya konmuştur (111).

Çalışmalarda KİMK ölçümünde bazı teknik farklılıklar olabilmektedir. Ölçümler genellikle karotis arter bifurkasyonu, ana veya internal karotis arterlerden yapılmaktadır ve henüz bir standardizasyon yoktur. İki taraflı olarak toplam 12 segmentin ortalaması alınarak KİMK ölçülebildiği gibi, sadece her iki

ana karotis arterin ortalamalarının alınmasıyla da ölçülebilmektedir (110,112). İnternal karotis arterin ve bifurkasyonun görüntülenmesinde teknik sorunlar daha sık olduğundan, ana karotis arterden KİMK ölçümü diğerlerine göre daha pratik ve tekrarlanabilir (112). Önemli bir teknik konu da KİMK ölçümünün yakın veya uzak duvardan yapılmasıdır. Yakın duvarda intima, media ve adventisya geçiş hatlarının belirlenmesinin zor olması ve iyi görüntülense bile, görüntülerin kazanç (gain) bağımlı olmasından dolayı, genel kabul gören görüş KİMK ölçümlerinde uzak duvar yönteminin kullanılmasıdır (111). Ayrıca, ölçümlerin noktadan noktaya en yüksek KİMK ya da 1 cm'lik segment boyunca en yüksek ve ortalama KİMK ölçümü şeklinde yapılması arasında ölçüm değerleri açısından anlamlı farklılık olmasa da, ikinci durumda KİMK ölçümlerinin daha tekrarlanabilir olduğu belirlenmiştir (112). Çalışmamızda uzak kenar ölçüm yöntemiyle ana karotis arterden KİMK ölçümü tercih edilmiştir. Ayrıca, kullanılan özel bilgisayar yazılımı, yarı otomatik olarak uygulanan kenar belirleme algoritması sayesinde intima-media kalınlığının daha doğru ölçülebilmesini, dolayısıyla ölçümlerin tutarlılık ve tekrarlanabilirlik yönünden görece daha ideal koşullarda yapılabilmesini ve çalışma içi standardizasyonu sağlamıştır.

Sağlıklı ve kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 20-60 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada, ortalama KİMK değeri erkeklerde 0.556 mm, kadınlarda ise 0.573 mm olarak saptanmış ve yıllık artış hızının sırasıyla 0.034 ve 0.018 mm olduğu belirlenmiştir (113). Popülasyon tabanlı başka bir çalışmada ise ana karotis arter KİMK değerinde yıllık 0.04 mm artış olduğu saptanmıştır (114). Yaşa paralel olarak artan KİMK için henüz yaşa özgü standart referans değerler belirlenmemiş olmakla birlikte, bazı çalışmalarda KİMK'nın gençlerde 0.75 mm'nin üzerinde çıkması ya da ilgili nüfusa göre belirlenen ortalama değerin 1-2 standart sapma üzerinde bulunması anormallik ölçütü olarak kullanılmıştır (112,113). Konuyla ilgili çalışmaları ele alan bir derlemede, anormal ve normal gruplar karşılaştırıldığında, anormal gruptaki ortalama KİMK değerlerinin, normal bireylerdeki değerlerin %75 persantil üzerinde olduğu saptanmıştır (115). Avrupa Kardiyoloji Derneğinin son yayınladığı kılavuzda ise, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından bakılan KİMK'nin 0.9 mm'den büyük olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir (116).



Çalışmamızda ana karotis arterde uzak kenar ölçüm yöntemiyle hesaplanan KİMK değerleri gerek anjiyografik KAH varlığı, gerekse mevcut hastalığın yaygınlığı ile ilişki bulunmuştur. Anjiyografik olarak KAH olan grupta genel en yüksek KİMK değerleri, özellikle çok damar hastalarında belirgin olmak üzere, yukarıda belirtilen risk ya da anormallik ölçütlerinin üzerinde bulunmuştur. Karotis intima-media kalınlığı açısından bulunan bu sonuçlar daha önce yapılan klinik çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir (117). Finlandiya’da yapılan ve toplam 1288 sağlıklı erkeğin değerlendirildiği bir çalışmada, bir yıllık takip sonucunda ana karotis arter intima-media kalınlığı ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (101). Ayrıca, bu çalışmada plak varlığı kalp krizi geçirme riski ile de ilişkili bulunmuştur. Kardiyovasküler Sağlık Çalışması’nda ise, 65 yaş üstü 5000’den fazla kişi ortalama 6,2 yıl izlenmiş ve intima-media kalınlığı (ana karotis arter dışında internal karotis arterler de değerlendirilmiştir) değerlerindeki yıllık artışa paralel olarak inme ve KAH gelişiminin de arttığı saptanmıştır (108). Ayrıca, segmentlere göre yapılan değerlendirmede, internal karotis arter intima-media kalınlığı artmış kalp krizi riskiyle, ana karotis arter intima-media kalınlığı ise artmış inme riskiyle ilişkili bulunmuştur. Bu konuyla ilgili yapılan en büyük çalışmalardan biri olan ARIC çalışmasında (Atherosclerosis Risk in Communities) KİMK ile kalp krizi riski arasındaki ilişki araştırılmış, Kardiyovasküler Sağlık Çalışması’ndan farklı olarak, ana karotis arter intima-media kalınlığı kalp krizini belirlemede daha önemli bulunmuştur (118). Karotis ve femoral arter intima-media kalınlığının değerlendirildiği APSIS çalışmasında (Angina Prognosis Study In Stockholm), stabil angina pektorisli 558 hasta (ort. yaş 60) üç yıl izlenmiştir (119). Kardiyovasküler ölüm ve kalp krizi, gerek karotis gerekse femoral arterdeki en yüksek ve ortalama intima-media kalınlıklarıyla ilişkili bulunmuş, ayrıca revaskülarizasyonun tekrarlandığı hastalarda en yüksek ve ortalama femoral arter intima-media kalınlığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ölüm ve kalp krizi riskini belirleme açısından karotis arterde plak varlığı, femoral arterdeki plağa göre daha anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada, karotiste yer alan plakların hassas plağa bağlı koroner lezyonlar ile, femoral plakların ise aterosklerozun yavaş ilerlemesinin bir göstergesi olarak tekrarlayan darlıklarla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (119). Göğüs ağrısı ile başvuran toplam 225 hastada yapılan

bir çalışmada ise, karotis arter hastalığının varlığı ile ciddi KAH arasında ilişki bulunmuş; bu grup hastalarda daha çok sol ana koroner ve üç damar hastalığı tespit edilmiştir (120). Kalp yetersizliği olan 78 hastada yapılan bir çalışmada da iskemik kardiyomiyopati grubunda KİMK daha yüksek bulunmuştur. Anılan çalışmada, KİMK 1 mm'nin üzerinde olması veya karotis plak varlığı ve ciddi darlık ölçütlerinden en az birinin var olması, iskemik kardiyomiyopatiyi %96 duyarlılık ve %89 özgüllük ile gösterilmiştir (121). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, akut koroner sendromlu ve stabil angina pectorisi olan hastalarda ölçülen KİMK değerleri karşılaştırılmış, ilk grupta KİMK'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır (92). Aynı çalışmada diyabet KİMK için bağımsız değişken olarak bulunmuştur. Koroner arter hastalığı açısından koroner kalsifikasyon ve KİMK'nin incelendiği bir çalışmada ise, KİMK ile koroner kalsifikasyon skoru arasında kademeli bir ilişki saptanmıştır (122). Koroner arter hastalığı ile olan ilişkiyi değerlendirmenin dışında, KİMK ölçümleri hiperlipidemik ve hipertansif hasta gruplarında uygulanan tedavinin ateroskleroza etkisini değerlendirmek amacıyla da kullanılmıştır (123,124).

Yukarıda sözü edilen çalışmalarda ağırlıklı olarak en yüksek KİMK değerlerine bakılmış ve bunun KAH ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda, ortalama KİMK değerleri ile KAH varlığı ve yaygınlığı arasında ilişkili bulunmuştur. Günümüzde KİMK ile KAH ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte, KAH açısından risk oluşturan belli bir KİMK değeri yoktur. Bu konudaki genel yaklaşım, 0,9 mm veya 1 mm üstündeki değerlerin risk oluşturduğu yönündedir (116,101,118,125). Çalışmamızda en yüksek KİMK için belirlenen 0.95 mm kestirim değeri bu yönden literatürle uyumludur. Diyabetin tek başına KAH ile eşdeğer sayıldığı göz önüne alınırsa, bu bulgumuz da KİMK ve KAH ilişkisi açısından literatür bilgilerini desteklemektedir. Ancak, çalışmamızda prospektif takip yapılmadığı için, tanısal değerinin ötesinde, KİMK'nin kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile prognostik ilişkisi olduğunu ileri sürmek mümkün değildir.

Sonuç olarak, çalışmamızda KİMK ile KAH varlığı ve yaygınlığı arasında pozitif bir bağıntı bulunmuş ve KİMK'nin anjiyografik KAH tanısını öngörmede bağımsız bir değişken olarak kullanılabileceği saptanmıştır. Bu açıdan B-mod ultrasonografi ile KİMK ölçümü, erken dönem aterosklerozun belirlenmesinde ve

kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılabilir, girişimsel olmayan, kolay uygulanabilir ve ucuz bir tanı yöntemi olarak değerlendirilmelidir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda, ortalama KİMK değerleri ile KAH varlığı ve yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur. Tutulan koroner damar sayısı arttıkça KİMK'da da artış olduğu saptandı. Aterosklerotik risk faktörlerinden, diyabet, hiperlipidemi, sigara, PAH olanlar ve erkek cinsiyette istatistiksel anlama ulaşan KAH birlikteliği saptandı. Aile hikayesi, VKI ve Hipertansiyon KAH olan grupta fazla gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak, çalışmamızda KİMK ile KAH varlığı ve yaygınlığı arasında pozitif bir bağıntı bulunmuş ve KİMK'nin anjiyografik KAH tanısını öngörmede bağımsız bir değişken olarak kullanılabilirliği saptanmıştır. Bu açıdan B-mod ultrasonografi ile KİMK ölçümü, erken dönem aterosklerozun belirlenmesinde ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılabilir, girişimsel olmayan, kolay uygulanabilir ve ucuz bir tanı yöntemi olarak değerlendirilmelidir.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Çalışmamız da arteriyel sistemdeki erken dönem aterosklerotik değişikliklerin bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ile koroner arter hastalığı (KAH) varlığı ve yaygınlığı arasındaki ilişki araştırıldı.

**Materyal ve Metod:** Kurumumuzda elektif şartlarda koroner anjiyografisi yapılan ve KAH (herhangi bir koroner arterde %25 ve üzeri darlık) tesbit edilen 50 hasta (grup-A) çalışma grubu olarak alındı ( 44 erkek, 63,5±9,2 yaş ). Koroner anjiyografide KAH bulunmayan 50 hasta (grup-B) ise kontrol grubu oluşturuldu ( 21 erkek, 58,5±11,5 yaş ). B-mod ultrasonografi görüntülerinden bilgisayar destekli ortamda her iki ana karotis arter uzak duvar için KİMK ölçümleri yapıldı. Ölçülen ortalama KİMK değerleri, KAH varlığına ve yaygınlığına göre belirlenen gruplar arasında karşılaştırıldı ve KİMK'nin anjiyografik KAH varlığını öngörmedeki değeri belirlendi.

**Bulgular:** Çalışma (grup-A) ve kontrol (grup-B) grupları arasında demografik özellikler ve risk faktörleri açısından erkek cinsiyet ( p:0,00 ), DM ( p:0.03 ), hiperlipidemi ( p:0,00 ), sigara ( p:0,02 ), PAH ( p:0,04 ) ve sol ventrikül EF değeri ( p:0.04 ) parametreleri dışında anlamlı fark bulunmadı. Çalışma ve kontrol grubu arasında karotis arterde plak ve kalsifikasyon varlığı çalışma grubunda daha fazla gözlenmesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı ( p:0,80 ). Çalışma ve kontrol grubu arasında ortalama KİMK açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ( p:0,00 ). Hem sağ ve hem sol karotis arterler için ayrı ayrı ölçülen ortalama değerler, hem de her iki karotis artere ait değerlerin ortalamaları grup-A'da anlamlı derecede daha yüksek idi (p 0.00). Grup-A KAH yaygınlığına göre üç alt gruba ayrıldığında, tek damar hastalığı olanlarda ortalama KİMK değerleri sağ 1,216±0,29 mm, sol 1,250±0,33 mm, çok damar hastalığı olanlarda sağ 1,290±0,55 mm, sol 1,281±0,39 mm bulundu (p 0.00). ROC analizine göre, kestirim değeri olarak ortalama sağ KİMK için 0,95 mm alındığında, bu yöntemin anjiyografik KAH tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü

sırasıyla %84 ve %82 duyarlılıkla belirleyebildiği görüldü ( eğri altındaki ROC alanı=0,830, %95 güven aralığı:0,752-0,908 ). Yine kestirim değeri olarak ortalama sol KİMK için 0,95 mm alındığında, bu yöntemin anjiyografik KAH tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %82 ve %81 duyarlılıkla belirleyebildiği görüldü ( eğri altındaki ROC alanı=0,797, %95 güven aralığı:0,710-0,884 ).

**Sonuç:** B-mod ultrasonografi ile KİMK ölçümü, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları erken dönemde belirlemek ve ateroskleroz açısından risk sınıflaması için kullanılabilir, kolay uygulanabilen, ucuz, noninvaziv bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Karotis arter/ultrasonografi; koroner ateroskleroz; tunika intima; tunika media; ultrasonografi/yöntem.

## ABSTRACT

**Study aim:** The relation between the carotis intima thickness which is the sign of the early stage of atherosclerotic changes in arterial system with existence and prevalence of the coronary arter disease was searched in our study.

**Material and Method:** 50 patients (group-A) who get coronary angiography at affinity stuation in our institution and determined as coronary artery disease ( in any coronary artery %25 or more narrowness ) was choosen as study group ( 44 male.  $63,5 \pm 11,5$  age ). Fort he bilateral main carotis artery distant wall CIMT measurements were maden by B-mode ultrasounography images in computere supported stuation. Measured mean CIMT values were compared with groups determind according to CAD existence and prevalence. And the importance of CIMT in prediction to existence of angiografhic CAD was determined.

**Findings:** There was no differences between study ( group-A ) and control ( group-B ) groups in terms of demographic characteristics and risc factors except the male sex (  $p:0,00$  ), DM (  $p:0,03$  ), hyperlipidemia (  $p:0,00$  ), cigarette (  $p:0,02$  ), peripheric arterial diseases (  $p:0,04$  ), and left ventricular EF value (  $p:0,04$  ). Although, the existence of the plaque and calsification in the carotis artery was observed more at study group, this difference was not found as significant (  $p:0,80$  ). However, in terms of the mean CIMT, the difference between study and control goups was found as istatistically meaningful (  $p:0,00$  ). Mean values measured for both left and right carotis artery independently and the mean average of the measurement belong to both carotis artery were found more meaningful at group-A (  $p:0,00$  ). When group-A is divided three subgroups according to CAD prevalence, mean CIMT values were found  $1,216 \pm 0,29$  mm at right,  $1,250 \pm 0,33$  mm at left in whose have single vascular disease and found  $1,290 \pm 0,55$  mm at right,  $1,281 \pm 0,39$  mm at left in whose have multiple vascular disease (  $p:0,00$  ). According to ROC analyze, if  $0,95$  mm is taken as estimate value for avarage right CIMT, the sensitivity and spesifisity for angiografhic CAD diagnosis of this methot was found that can determine by order of %84 and %82 sensitivity ( ROC

area under the curve: 0,830, %95 safety interval: 0,752-0,908 ). If 0,95 mm is taken as estimate value for the average left CIMT, sensitivity and specificity for angiographic CAD diagnosis of this method was found that can determine by order of %82 and %81 sensitivity ( ROC area under the curve: 0,797, %95 safety interval: 0,710-0,884 ).

**Results:** CIMT measurement with B-mod ultrasonography is a cheap, noninvasive and easily applicable method for determine atherosclerotic cardiovascular disease at early stage and risk classification in terms of the atherosclerosis.

**Key Words:** Carotis artery/ ultrasonography; coronary atherosclerosis; tunica intima; tunica media; ultrasonography/ method.

## REFERANSLAR

1. Suzan D.J, Ale A, Maarten S L, et all. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements. *Stroke*. 1997;28:665-671.
2. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et all. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375
3. Gostomzyk JG, Heler WD, Gerhardt Aj, et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA project Augsburg). *Klin Wochenschr*. 1988;66(suppl 11):58-65.
4. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case control study. *Circulation*. 1990;82:1230-1242.
5. Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaides A, et al. Carotid intima-media thickness: correlation with the British regional heart study risk score. *J Intern Med*. 1994;235:431-433.
6. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:567-573.
7. Sowinski KM American College of Clinical Pharmacy 2000 Annual Meeting, California-November 5-8, 2000.
8. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:631-638



9. Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature*. 1980;228:376.
10. Vasculer endothelium physiology and therapeutic opportunities. Schattauer. 1977. Sayfa 205-217
11. Lemmy UH. *J.Clin.Invest*. 1977; 100: 2793-2799.
12. Todd EH. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995;75:71B-74B.
13. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(suppl III):III 27-III 32.
14. Rubbo H, Trostchansky A, Botte H, et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem*. 2002;383:547-552.
15. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation*. 2002;105:2107-2111.
16. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-1960.
17. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:383-389.
18. William BC, David R, Harder A. Endothelial-derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ Res*. 1999;84:484-488.
19. Nagao T, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium dependent relaxation. *Am. J. Resip. Cell Mol Biol*. 1993;8(1):1-6.

20. Hirota M. Human coronary arteriolar dilation to bradikinin depends on membrane hyperpolarization. Contribution of nitric oxide and Ca<sup>++</sup> activated K<sup>+</sup> channels. *Circulation*. 1999;99:3132-3138.

21. Shimokawa H. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium dependent relaxation in rat mesenteric circulation. *J Card Pharmacol*. 1996;28: 703-711.

22. Duffy SJ, Relative contribution of vasodilator prostanoid and NO to metabolic vasodilatation in the human forearm. *Am J Physiol*. 1990;276:H663-H670

23. Fitzgerald GA. Increased prostacyclin biosynthesis in patient with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 1984;310:1065-1068.

24. Duffy SJ. Contribution of vasodilator prostanoid and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilatation, and flow mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation*. 1999; 100: 1951-1957.

25. Ortega MA. Highlights on endothelins. A review. *Pharmacol. Res*. 1997;36:339-351.

26. Patrica JM. Chronic endothelin receptor antagonism preserves coronary endothelial function in experimental hypercholesterolemia. *Circulation*. 1999;99:1747-1752.

27. Zouki C, Baron C, Fournier A, et al. Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells. Role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol*. 1999;127:969-979.

28. Hurst's the Heart, 9 th edition 1998;Chapter:4 page 132.

29. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6th Edition. Chapter 30 page 996-999.
30. Douglas B, Cines A. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91:3527-3561.
31. Marcu JA. Anticoagulation active heparin-like molecules from vascular tissue. *Biochemistry*. 1984;23:1730-1737.
32. Peter A, Libby J. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
33. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-126.
34. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol*. 1997;80:11-16.
35. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*. 1992;86(suppl III):III-12-II-19.
36. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:631-638.
37. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87:840-844.
38. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res*. 2000;47:426-435.
39. Yura T, Fukunaga M, Khan R, et al. Free radical-generated F2-isoprostane stimulates cell proliferation and endothelin-1 expression on endothelial cells. *Kidney Int*. 1999;56:471-478.

40. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, et al. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation*. 1991; 84:1984-1992.

41. McLenachan JM, Vita J, Fish DR et al. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branching points. *Circulation*. 1990;82:1169-1173

42. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, et al. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1991;83:391-401.

43. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilatation in the human heart. *Circulation*. 1995;92:320-326

44. Gage JE, Hess OM, Murakami T, Ritter M, et al. Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. *Circulation*. 1986; 73:865-876.

45. Gordon JB, Nabel EG. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest*. 1989;83:1946-1952.

46. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med*. 1991;325:1551-1556.

47. Motz W, Vogt M, Rabenau O, et al. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol*. 1991;68:996-1003.

48. Quyyumi AA, Cannon RO, Panza JA, et al. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation*. 1992;86:1864-1871.
49. Egashira K, Inou T, Hirooka Y et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 1993;328:1659-1664.
50. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1995;91:2345-2352.
51. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365-372.
52. Libby P, Ridker PM, Maseri A, et al. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
53. Napoli C, e Nigris F, Palinski W, et al. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *J Cell Biochem*. 2001;82:674-682.
54. Kubes P, Suzuki M, Granger DN, et al. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1991;88:4651-4655.
55. De Catarina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1995;96:60-68.
56. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-Kb; a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1997;336:1066-1071.

57. Peng HB, Libby P, Liao JK, et al. Induction and stabilization of Baby nitric oxide mediates inhibition of NF-Kb. *J Biol Chem.* 1995;270:14214-14219.

58. McGorisk GM, Treasure CB. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 1996;11:341-350.

59. Yangs ZH, Richard V, Von Segesser L, et al. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries: a new mechanism of vasospasm? *Circulation.* 1990;82:188-195.

60. Zeiher AM, Goebel H, Schachinger V, et al. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque: a clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation.* 1995;91:941-947.

61. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000;101:948-954.

62. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:2673-2678.

63. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med.* 1999;107:479-487.

64. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs.* 2002;62:265-284.

65. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993;88:2149-2155.

66. Vita JA, Keaney JF. Hormone replacement therapy and endothelial function: the exception that rule? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1867-1869.

67. Doshi SN, McDowell IFW, Moat S et al. Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1196-1202.

68. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342:454-460.

69. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, et al. Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? *Eur Heart J.* In press

70. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia *N Engl J Med.* 1995;333:1301-1307.

71. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-1357.

72. Kansui Y, Fujii K, Goto K, et al. Angiotensin II receptor antagonist improves age-related endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2002;20:439-446.

73. O'Driscoll G, Green D, Maiorana A, et al. Improvement in endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1506-1511.

74. Prasad A, Andrews NP, Padder FA, et al. Glutathione reverses endothelial dysfunction and improves nitric oxide bioavailability. *J Am Coll Cardiol.* 1993;34:507-514.

75. Andrews NP, Prasad A, Quyyumi AA, et al. N-Acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:117-123.

76. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, et al. Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Am J Heart Circ Physiol.* 2001;280:H528-H534.

77. Carr A, Frei B. The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of endothelium-derived nitric oxide. *Free Radic Biol Med.* 2000;28:1806-1814.

78. Visioli F. Effects of vitamin E on the endothelium: equivocal? Alfa-tocopherol and endothelial dysfunction *Cardiovasc Res.* 2001;51:198-201.

79. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al, Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316:1371-1375.

80. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74:1399-1406.

81. Wong M, Edelstein J, Wollman J, et al. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:482-486.

82. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, et al. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med.* 1989;86:33-36.



83. Furberg CD, Byington RP, Craven TE, et al. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med.* 1994;236:575-580.

84. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis.* 1990;81:33-40.

85. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, lipids and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol.* 1995;75:455-459.

86. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med.* 1994;236:551-553.

87. Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J.* 1994;72:501-503.

88. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med.* 1994;236:567-573.

89. Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans et al. High-resolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging.* 1991;1:168-172.

90. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, et al. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging.* 1991;1:68-73.

91. Paucullo P, Iannuzzi A, Sartorio R et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14:1075-1079.

92. Demircan S, Tekin A, Tekin G, et al. Comparison of carotid intima-media thickness in patients with stable angina pectoris versus patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:643-644.

93. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation*. 1971;43:711-724.

94. Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP, et al. Associations of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation*. 1995;92:1141-1147.

95. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE et al. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1885-1891.

96. Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolemic men. *J Intern Med*. 1994;236:561-566.

97. Joensuu T, Salonen R, Winblad I, et al. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:79-84.

98. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(suppl II):II 56-II 65.

99. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS, et al. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.

100. Blankenhorn DH, Hodis HN. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:177-192.

101. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:1245-1249.

102. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J, et al. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:70-77.

103. Poli A, Tremoli E, Colombo A, et al. Ultrasonographic measurement of the common carotid arterial wall thickness in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* 1998;70:253-261.

104. Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in Eastern Finland. *Arteriosclerosis.* 1998;8:1-5.

105. Tell GS, Polak JF, Ward BJ, et al. The Cardiovascular Healthy Study. *Circulation* 1994;90:2905-2908.

106. Howard G, Burke GL, Evans GW, et al. Relationships of intimal-medial thickness among sites within the carotid artery as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke.* 1994;25:1581-1587.

107. Ross R. Atherosclerosis. In: McGee J, Isaacson PG, Wright NA, editors. *Oxford Textbook of Pathology.* Vol. 2, Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 798-812.

108. Kuller L, Borhani N, Furberg C, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Healthy Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1164-1179.

109. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2001;53:458-462.

110. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144:753-9.

111. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89:32B-38B.

112. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med.* 2004;9:46-54.

113. Depairon M, Tutta P, Van Mele G, et al. Reference values of intima-media thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2000;93:721-6. (Abstract)

114. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, et al. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke* 2004;35:2150-2154.

115. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med.* 1999;22:149-157.

116. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.

117. Espeland MA, Tang R, Terry JG, et al. 3rd. Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. *Stroke* 1999;30:1047-1055.

118. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-494.

119. Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 2001;22:62-72.

120. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, et al. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke* 1999;30:1002-7.

121. Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Richter DJ, et al. The role of carotid atherosclerosis in the distinction between ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21:919-926.

122. Oei HH, Vliegenthart R, Hak AE, et al. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1745-51.

123. Furberg CD, Adams HP, Jr, Applegate WB, et al. Effect of levastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994;90:1679-1687.

124. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 2001;103:1721-6.

125. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.