



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**30-60 YAŞ ARASI HASTALARDA KAROTİS İNTİMA-MEDİA
KALINLIĞI İLE MONOSİT/HDL(YÜKSEK DANSİTELİ
LİPOPROTEİN) ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. SABRİ ABUŞ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ERDAL AKTÜRK

ADYAMAN - 2017



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**30-60 YAŞ ARASI HASTALARDA KAROTİS İNTİMA-MEDİA
KALINLIĞI İLE MONOSİT/HDL (YÜKSEK DENSİTELİ
LİPOPROTEİN) ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. SABRİ ABUŞ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ERDAL AKTÜRK

ADYAMAN - 2017

Bu Çalışma Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 20.04.2017 tarih ve 2007/3-7 nolu kararı ile desteklenmiştir.

ADİYAMAN – 2017



ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Erdal Aktürk danışmanlığında Dr.Sabri Abuş tarafından yapılan “30-60 yaş arası hastalarda karotis intima-mediya kalınlığı ile monosit / HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) oranı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi”başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılandırma sonucu jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. gün.../ay.../yıl.

Adıyaman Üniversitesi

Prof. Dr

TEŞEKKÜR

Asistanlık süresi boyunca desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Erdal AKTÜRK 'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hissettiğim, eğitimimin bir parçası ve tezimin yazımında büyük katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Hakan TAŞOLAR'a teşekkür ederim.

Eğitim sürecimde kendisiyle tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum hocalarım, Doç. Dr. Serdar TÜRKMEN, Doç.Dr.Mustafa ÇETİN; her zaman dürüstlüğü, çalışkanlığını, meslek ahlakını örnek aldığım Yrd.Doç.Dr. Hakan KAYA ve Yrd.Doç.Dr. Arif SÜNER'e, teşekkür ederim.

Eğitim sürecimde üzerimden yardımlarını esirgemeyen anjio bilgi işlem personeli Mustafa ARSLAN'a, kardiyoloji servis sorumlu hemşiresi Fatma Tülay KUTLU YILMAZ'a ve birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarım, Veysi KAVALCI ve Mehmet BOZKURT'a; hemşire arkadaşlarıma, tüm kardiyoloji ve hastane personeline teşekkür ederim.

Gözlerindeki parıltı ile bana destek olan oğlum Sedar Mir'e, beni yetiştiren fedakar annem Sican ABUŞ ve babam Mulla ABUŞ'a şükranlarımı sunuyorum.

Son olarakta beni bu süreçte yalnız bırakmayan hertürlü destek veren eşim Gönül KAPICI ABUŞ'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sabri ABUŞ

Adıyaman, 2017

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Endotel Fonksiyonları ve Disfonksiyonu	2
2.1.1. Monosit-Endotel Etkileşimleri	7
2.1.2. Endotel Disfonksiyonu ve Koagülasyon	8
2.1.3. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz Risk Faktörleri Arasındaki İlişki	9
2.1.4. Erişkinlerde Endotel Kaynaklı Vazodilatasyon Ölçüm Yöntemleri..	10
2.1.5. Ateroskleroz Risk Faktörleri ve Endotelyal Disfonksiyon	11
2.1.6. Endotel Disfonksiyonun Sonuçları	14
2.2. Karotis İntima Kalınlığı Ultrason Değerlendirmesi Prognostik Değeri ve Klinik Uygulamalar	15
2.2.1. Karotis Ultrason Görüntülemesi	15
2.2.2. Karotis İMK Ölçümünün Metodolojisi	17
2.2.3. Normal Karotis İMK Değerleri	18
2.3. Karotis İMK'nın Belirleyicileri ve Anatomik Dağılımı	19
2.4. Myokardiyel İskemi ve Koroner Anjiyografi Bulguları ile Karotis İMK Arasındaki İlişki	20
2.5. Kardiyovasküler Olayları Öngörmede Karotis İMK'nın Önemi	21
2.6. Karotis İMK Klinik Rolü	23
2.7. Kısıtlamalar ve Gelecek	24
3. MATERYAL VE METOD	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	34
KAYNAKLAR	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA:	Araşidonik Asit
ACE:	Angiotensin Dönüştürücü Enzim
ADP:	Adenozin Difosfat
AMI:	Akut Miyokardiyal Enfarktüs
Ang II:	Angiotensin II
ARİC:	Atherosclerosis risk in communities study
ASE:	The American Society of Echocardiography
CAPS:	Cross-cultural activity participationstudy
CCA:	Common carotid arter
CHS:	Cardiovascular health study
COX:	Siklooksijenaz
CRP:	C-reaktif protein
DM:	Diyabetes mellitüs
ECO:	Ekokardiyografi
EDCF:	Endothelium-Derived Contracting Factors
EDHF:	Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
EET:	Epoksieikosantrienuik asit
ELAM:	Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülleri
eNOS:	Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
EPCR:	Endotelyal Protein C Reseptörü
ET:	Endotelin
FRS:	Framingham risk skoru
HDL:	High-density lipoprotein
HT:	Hipertansiyon
ICA:	İnternal carotid arter
ICAM-1:	İnterselüler adezyon molekülü-1
IL-8:	İnterlökin-8
İMK:	İntima-media kalınlığı
K:	Potasyum
KAE:	Koroner arter ektazili
KAH:	Koroner arter hastalığı
KHID:	Karachi institute of heartdiseases
LFA-1:	Lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen
LDL:	Low-density lipoprotein
MCP-1:	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MESA:	Multi-ethnic Study of Atherosclerosis
Na:	Sodyum
NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentetaz
PAF:	Platelet Aktive Edici Faktör
PAI-1:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PECAM:	Platelet-EC Adezyon Molekülü
PG:	Prostoglandin
PS:	Protein S

TAFI:	Trombin ile aktive olan fibrinoliz inhibitörü
VCAM-1:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ:	Vücut kitle indeksi
VLA4:	Very late antigen-4
WBC:	White blood cell



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Endotelin vasküler hemostazdaki rolü	3
Şekil 2. Monositlerin endotel adezyonunun fazlarının ve moleküler ligandların süreçteki etkileri	8
Şekil 3. Endotel ile koagülasyon arasındaki ilişki	9
Şekil 4 Karotis İntima Kalınlığı Ultrason örnek görüntüsü	16
Şekil 5. Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter	16
Şekil 6. Hastalardan örnek görüntüler	27
Şekil 7. İMK (>0,9 mm) için Monosit/HDL oranının ROC analizi	30



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Endotel fonksiyonlarında görevli mediatörler	2
Tablo 2. Endotel tarafında sentezlenen vazoaktif moleküller ve özellikleri	7
Tablo 3. Arteryel Ultrasonografik Morfoloji Sınıflandırması.....	16
Tablo 4. Gözlemsel çalışmalarda yapılan karotis intima kalınlığının metodolojileri .	18
Tablo 5. Gözlemsel çalışmalarda karotis intima kalınlığının kardiyovasküler olaylar ve ölüm ile ilişkisi.....	23
Tablo 6. Demografi veriler, biyokimya, lipid profili, hemogram ve Monosit /HDL oranının İKM kalınlığı ile ilişki.....	28
Tablo 7. Demografi veriler, Biyokimya, lipid profili, hemogram ve Monosit /HDL oranının; İMK, HDL, Monosit ve Monosit/HDL oranları ile korelasyon ilişkisi	29
Tablo 8. İMK kalınlığına etki eden faktörlerin logistik regresyon analizi.....	30



ÖZET

30-60 Yaş Arası Hastalarda Karotis Intima-Media Kalınlığı İle Monosit / HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) Oranı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Giriş: Ateroskleroz, başta koroner arterler olmak üzere, diğer mükümler arterleri de etkileyen sistemik bir patolojidir. Yapılan çalışmalarda yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL)'ün ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olarak intima-mediya kalınlığı (İMK) üzerinde etkili olduğu; monosit'in ise endotelyal adezyon üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Amaç: Biz deçalışmamızda daha önce literatürde çalışılmamış olan, koroner arter hastalığı olmayan popülasyonda Monosit/HDL oranı ile karotis İMK arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Materyal ve Metod: Çalışma kardiyoloji polikliniğine başvuran yaşları 30-60 arasında olan sağlıklı gönüllüler, ejeksiyon fraksiyonu normal ve akut koroner sendrom bulgusu saptanmayan 200 olgu ile prospektif olarak gerçekleştirildi. Olguların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, karotis İMK, sigara kullanım öyküsü, biyokimya değerleri, lipid profili ve hemogram parametreleri değerlendirildi. Karotis İMK kalınlığı <0,9 mm olan hastalar Grup 1, İMK kalınlığı >0,9 mm olan hastalar Grup 2 olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışma popülasyonunun karotis İMK ortalaması $0,65 \pm 0,20$ mm ve Monosit/HDL oranı $13,6 \pm 5,9$ olarak saptandı. Grup 1'e göre Grup 2'de yaş ($p < 0,001$), sigara içiciliği ($p < 0,001$), vücut kitle indeksi ($p = 0,010$) ve Monosit/HDL oranı ($p < 0,001$) anlamlı olarak yüksek saptandı. Yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde yaş ($p < 0,001$) ve Monosit/HDL oranının ($p < 0,001$); İMK $> 0,9$ mm değişkenine anlamlı düzeyde etki ettiği saptandı. Eğri altında kalan alan $0,704 \text{ cm}^2$ olup, uygun kesim değeri $13,4$ 'tür (sensitivite %72 ve spesifite %60,7).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, Monosit/HDL oranının İMK $> 0,9$ mm olan hastalar için özellikle genç yetişkin grupta subklinik aterosklerotik sürecin bir göstergesi olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Karotis intima-media kalınlığı, monosit, yüksek dansiteli lipoprotein, Monosit/HDL oranı

ABSTRACT

Assesing association of carotid media thickness with monocyte/HDL ratio in patients 30-60 years of age.

Introduction: Atherosclerosis is a systemic pathology that effects muscular arteries mainly coroner arteries. Investigations points out that high density lipoprotein cholesterol is associated with development of atherosclerosis and intima-media thickness while monocytes effects endothelial adhesions.

Aim: In our study we aimed to determine association of monocyte HDL ratio with carotid intima media thickness which was not previously investigated in current literature.

Materials and Methods: tudy was performed on 200 healthy volunteers aged 30-60 years with no detected ejection fraction anomalies and acute coronery syndrome symptoms, whom attended to outpatient cardiology clinic prospectively. Samples age, gender, body mass index, smoking history, biochemical values, lipid profile and hemogram parameters were evaluated. Patients whose CIMT was $<0,9$ mm was appointed as group one and CIMT was $\geq 0,9$ mm appointed as group two.

Results: Mean IMT and Monocyte/HDL ratio was $0,65\pm 0,20$ mm , $13,6\pm 5,9$ respectively. Age ($p<0,001$) , smoking ($p<0,001$) ,body mass index ($p<0,001$) and monocyte/HDL ratio ($p<0,001$) was significantly higher in Group 1 compared to Group 2.. Multiple logistic regression analyses determines that age ($p<0,001$) and Monocyte/HDL ($p<0,001$) ratio significantly effects IMT $>0,9$ mm variable. Area under the curve was $0,704$ cm² appropriate cut value was 13.4 (sensitivity %72, spesifity %60.7)

Conclusion: According to findings obtained from our study, we conclude that monocyte/HDL ratio can be used as a determinant of subclinical atherosclerosis, especially in young adults with IMT >0.9 mm.

Key Words: Carotis intima media thickness, monocyte/HDL ratio, monocyte, HDL.

1. GİRİŞ

Ateroskleroz, başta koroner arterler olmak üzere, büyük ve orta genişlikteki müsküler arterleri etkileyen sistemik bir patolojidir. Ateroskleroz ile baēlantısı bulunan hastalıklar, tüm dünyada 45 yaē altındaki popülasyonun en sık ikinci, 45 yaē üstü popülasyonun ise birinci sıradaki ölüm nedenidir. Bu patolojinin her geçen gün görülme sıklığı artış göstermektedir(1).

Ateroskleroz tespiti genel olarak ileri aēamalarda olup, bu aēamadan sonra yapılan müdahaleler genel olarak palyatif veya sekonder korumaya yöneliktir (2). Aterosekleroz klinik bulgu vermeden, çok daha önce, tespit edilebilecek bulgular vermektedir (1). Aterosklerozun daha önceden tespiti ve müdahalesi durumunda birçok patolojinin gelişiminin engellenmesine olanak saēlamaktadır.

Aterosklerotik hastalığın erken dönemlerinde meydana gelen en önemli deēişiklikler, endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artış olmasıdır(3).Bu deēişim tüm arter yataēında meydana gelmektedir. İntima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler. Yapılan bir çok çalışmada non-invazif yöntemlerle artışı tespit edilen karotis intima-media kalınlığı (İMK), bir çok alışmadakoroner arter hastalığı'nı (KAH) varlığı veya yokluēunu öngörmüştür(4-6).

Yapılan alışmlarada yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol'n (HDL) ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olarakİMK üzerinde etkili olduēu; monosit'in ise endotelyal adezyon üzerinde etkili olduēu gösterilmiştir (7-9). Literatürde Monosit/HDL oranının İMK ile olan ilişkisinin deēerlendirildiēi çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yüzden biz de çalışmamızda, özellikle koroner arter hastalığı olmayan geç eriškin popülasyonda,Monosit/HDL oranı ilekarotis İMK arasındaki ilişkiyi deēerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endotel Fonksiyonları ve Disfonksiyonu

Vasküler endotelyum, tüm kan damarlarının iç yüzeyini kaplayarak, vasküler hemostazın ana belirleyicisi olarak görev yapar(10).

Vazodilatatör veya vazokonstriktör mediatörler aracılığıyla vasküler vazomotor tonusun dengelenmesi, perifer dokulara taşınan maddelerin geçişinin sağlanması, bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı, arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu, lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması ve bazal membran yapısının korunması endotelin özgül fonksiyonlardır(11). Bu görevlerin sağlanmasında birçok mediatör rol oynar (Tablo 1).

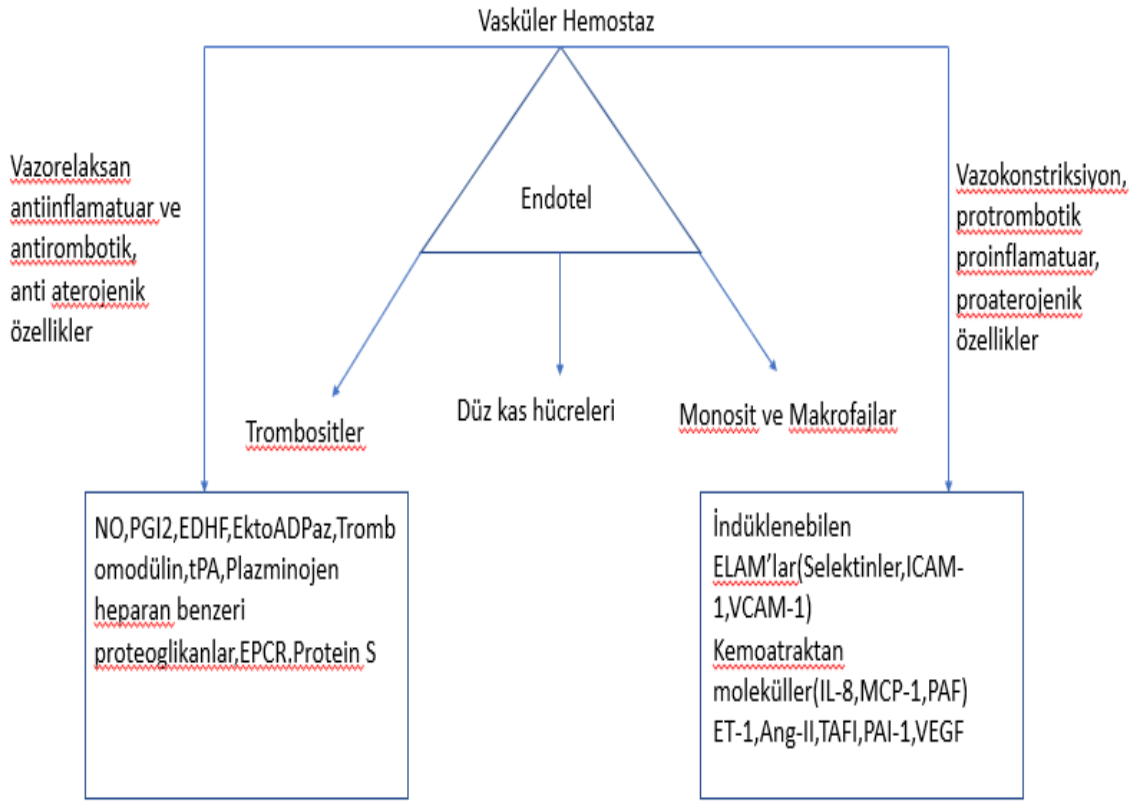
Tablo 1. Endotel fonksiyonlarında görevli mediatörler

Vasodilatatörler Nitrik Oksit EDRF Hiperpolarizan faktörler Prostasiklin Bradikinin Asetilkolin	Sellüler Adhezyon Molekülleri VCAM-1 Intracellular cell adhesion molecule E-selection	Koagulan/Fibrinolitikler von Willebrand faktör Doku tipi plazminojen aktivatörü Plasminojen aktivatör inhibitörü
Vazokonstriktörler Endothelin Angiotensin II Thromboksan A2	Büyüme Faktörleri Vaskular endothelial growth faktör Platelet-derived growth faktör Transforming growth faktör Heparin-binding epidermal growth factor M-colony stimulating factor	Kimokinler Monosit kemotaktik protein Interleukin-8

EDRF: Endothelium derived relaxing factor, VCAM-1:Vascular cell adhesion molecule 1

Son yıllarda vasküler endotelin, vasküler hemostaz ile görevli aktif bir parakrin, endokrin ve otokrin organ olduğuna yönelik kanıtlar sunulmuştur. Vasküler hemostazın korunması vasküler endotelin kandan kaynaklanan ve yerel olarak gelişen uyarıları sürekli monitörize etmesi ile beraber orta ve uzun vadede değişen çevresel koşullara uyum sağlaması ile mümkün olmaktadır(12-14). Çeşitli uyarıların sonucu ile hemostazın bozulması lokalize değişimlere neden olmakta ve bu

değişimlerin tamamı “endotel disfonksiyonu” olarak isimlendirilmektedir. Endotel disfonksiyonu kavramı antihemostatik olaylar, vasküler tonusun bozulması, lökosit adezyonun artması ile sitokin ve büyüme faktörlerinin üretiminin artmasını içermektedir(13). – Şekil 1’de endotelin vasküler hemostaz sağlamadaki rolünün şeması verilmiştir. Endotel kökenli faktörler vazokonstriksiyon, düz kas proliferasyonu, tromboz, inflamasyon, koagülasyon ve fibrinolizde etkilidir. Endotel disfonksiyonu bu dengeli işlevlerin kaybı ve patolojik neticelerin meydana gelmesidir.



Şekil 1. Endotelin vasküler hemostazdaki rolü (NO: Nitrik oksit; PGI₂: prostasiklin; EDHF: endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör; EPCR: endotelial protein C reseptörü; ELAM: endotelial lökosit adezyon molekülleri; ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1; VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1; IL-8: interlökin-8; MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1; PAF: Platelet aktive edici faktör; ET-1: endotelin-1; Ang II: angiotensin II; TAFI: Trombin ile aktive olan fibrinoliz inhibitörü; PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1; VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü.)

2.1.1. Vasküler Tonus ve Endotelial Disfonksiyon Üzerine Etkili Endotelial Regülatör

Nitrik Oksit (NO)

NO istirahat halindeki vasküler tonusun korunmasında rol alan ve vasküler endotelin doğal non-trombojenik yüzeyinin korunmasını sağlayan güçlü bir vazodilatatördür. NO genellikle tanımlanan en potent vazodilatatör olarak bilinmektedir ve NO aktivitesindeki düşüşlerin endotelial disfonksiyon, ateroskleroz ve hipertansiyon'a (HT) yol açabileceği beklenmelidir.

Endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS), endotelial hücrelerden salınan bir nitrik oksit sentetaz (NOS) izoformudur ve normal şartlar altında l-arjinin 5-elektron oksidasyonu sağlayarak NO üretimini yapar(15). Sıçan deneylerinde Enos üretimini yapan lokusun tahribatına sekonder olarak, kardiyovasküler hemostazın korunmasında sorunlar görülmüş, kalp ritminin, kan basıncının ve renin etkinliğinin hep yüksek seyrettiği kaydedilmiş; bunun sonucunda ateroskleroz gelişiminin arttığı belirlenmiştir(16-19). Tariflenen bu bulgular NO ve endotelin bütün damar yapılımasında kritik rol oynadığının göstergesidir. eNOS kaynaklı NO'nun vasküler tonus ve kan basıncı kontrolündeki merkezi rolü, vazokonstriktörlerden bağımsız olarak vasküler düz kasların gevşemesini doğrudan indüklemesidir. Vasküler düz kasta bulunan ve NO tarafından tetiklenen çözünebilir guanilat siklaz(20) aktivasyonu, myozin hafif zincir kinazın kalsiyum kaynaklı aktivasyon eşliğini düşürür ve myozin fosfataz aktivitesini artırır(21).

Prostasiklinler

Prostasiklin (PGI_2), endotelial siklooksijenaz (COX) enzimleri tarafından sentezlenen güçlü bir vazodilatatördür ve platelet aggregasyonunun inhibisyonunda rol almaktadır(22). Sıçanlarda yapılan bir deneysel çalışmada, NO'dan ayrı olarak PGI_2 sisteminin aterosklerotik sıçanlarda korunduğu gösterilmiştir (23). Endotelial disfonksiyonundan önemli özellik; endotel hücrelerine bağlı vazorelaksasyonun bozulması durumunda, PGI_2 yanıtının endotelial disfonksiyon ve HT zemininde ortadan kalkmasıdır. Son dönemde yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar da bu

konsepti doğrular niteliktedir. Hayvanlar üzerinde yapılan başka bir deneysel çalışmada normotansif ve HT'li deneklere aldosteron kullanılarak endotelial disfonksiyon indüklenmiş ve PGI₂ vazodilasyon yanıtının bozulduğu saptanmıştır (24).

İnsanların PGI₂'nin;HT ve endotelial disfonksiyon ile olan ilişkisi rofecoksib çalışmalarından elde edilmiştir. Rofecoksibin kardiyovasküler yan etkileri olan tromboza meyil ve kalp krizinin bir nedeni olarak protektif PGI₂ sentezi üzerine inhibitör etkisi ve tromboksan up regülasyonu olarak gösterilmekte, genellikle endotelial disfonksiyon bu kardiyovasküler olayların nedeni olarak suçlanmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmaların analizi incelendiğinde ise COX₂ inhibitörlerinin kan basıncını yükseltici etkisinin sadece PGI₂ inhibisyonu üzerinden olamayacak kadar tutarsız olduğu anlaşılmıştır (25). Günümüzde PGI₂'nin endotel disfonksiyonun ve esansiyel HT'nin primer nedeni olduğunu gösteren kanıt olmasa da, bu molekülün özellikle vasküler hastalık üzerindeki etkisinin incelenmesi gerektiği görülmektedir.

Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör

Endotel kaynaklı gevşemenin,NO ve prostasiklinden ayrı olarak, endotel hücrelerinin tetiklediği vasküler düz kas hiperpolarizasyonuna bağlı olduğuna yönelik teori ortaya atılmıştır.Bu yanıtların nedeni olarak ise endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) suçlanmaktadır(26-29). EDHF cevabı potasyum (K) iletiminde artışa ihtiyaç duymakta, bu nedenle küçük iletili kalsiyum ile aktive olan potasyum kanal inhibitörleri ve/veya intermediate iletili kalsiyum ile aktive olan potasyum kanal inhibitörleri ile yanıt azaltılabilmektedir. Endotelial kalsiyum ve potasyum kanallarının aktivasyonu ile myo-endokardiyal gap junctionlar açılmakta ve çiftleşen hücreler arasında devamlı uniform membran potansiyeli sağlanabilmektedir (29).

Düz kas hiperpolarizasyonunu açıklayabilen bir diğer olası mekanizma ise düz kaslarda K iletiminin ve/veya sodyum (Na)/K/ATPazın aktivasyonunun,epoxyeicosatrienoic asitlerin (EET) sitokrom P450'den salınımı ve antioksidatif enzimler olan süperoksit dismutazların işlevi ile hidrojenperoksit

oluşumudur(26-29).Vazomotor kontrol üzerine EDHF'nin etkisinin, arter çapı azaldıkça belirginleştiği gösterilmiştir (29, 30).EDHF ile NO arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Özellikle yaşlılıkta yani endotel kaynaklı gevşemenin NO komponentinin azaldığı durumlarda, EDHF gevşemeye daha çok etkide bulunduğu gösterilmiştir(29).

Endotel Kaynaklı Düz Kas Konstriktör Faktörleri

Endotel, vasküler düz kas kontraksiyonlarını indükleyebilmektedir.Normal endotel kaynaklı NO salınımı varlığında ve endotel kaynaklı hiperpolarizasyon mekanizmalarının normal işlevini sürdürdüğü durumlarda endotel kaynaklı konstriktör faktör salınımı minimaldir(30-32). Endotelin-1 (ET) endotel hücreleri tarafından üretilen güçlü bir vazokonstriktör moleküldür(33). Sağlıklı endotelde ET-1'in üretimi ve biyoaktivitesi NO ile dengelenmekte ve endotel kaynaklı gevşeme sağlanabilmektedir. ET-1 proteininin genetik uyarımı ve biyoaktivitesi yaşlılardan elde edilen endotel hücre kültürlerinde gençlere oranla artış göstermektedir. Bu üretim artışının eNOS üretiminin azalması ile paralel olduğu düşünülmektedir.ET-A/ET-B dual reseptörlerinin antagonizması ile hem HT gelişiminin hem de vasküler remodelingin ilerlemesinin aşikar olarak inhibe edildiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir(34).

Diğer endotel kaynaklı kontraksiyon faktörleri [endothelium-derived contracting factors (EDCF)]temel olarak COX enzimi kullanılarak üretilmektedir. Endotel hücreleri aktive edildiğinde sitozolik fosfolipaz A₂ simüle olmakta ve bu uyarı sayesinde araşidonik asitler tepkimeye girerek COX aracılığı ile endoperoksitlere dönüşmek üzere hazır hale gelmektedir(31). Endotel tabakasının ortadan kaldırılması veya COX aktivitesinin bloklanması ile endotel hücrelerinin meydana getirdiği vazokonstriktör yanıt bitirilebilir.Bu bilgiler ışığında endotelde var olan COX etkinliğinin EDCF üretiminin ana kaynağı olduğu düşünülmektedir. Endoperoksitler ve prostasiklinler endotel kaynaklı vazokonstriksiyon ile sonuçlanan süreçlerin en önemli mediatörleri olarak göze çarpmaktadır. Aslında bu iki endotel kökenli prostanoid altta yatan düz kas grubuna sirayet etmekte ve burada tromboksan-prostanoid reseptörlerini aktive ederek kontraksiyonu indüklemektedirler(27, 34) (Tablo 2).

Tablo 2. Endotel tarafında sentezlenen vazoaktif moleküller ve özellikleri

Molekül	Özellikleri	Üretim özellikler	Kimyasal yapı	Öncül molekül
NO	Vazorelaksan Lökosit adezyonunun inhibisyonu Antiplatelet etki Düz kas göçünün ve proliferasyonunun engellenmesi	Üretimi trombin,ADP,Gerim stresi ve sitokinlerce artırılmaktadır	Heterodiatomik serbest radikal yapıdadır	L-Arjinin
PGI2	Antiplatelet ve vazorelaksandır	Proinflamatuvar ajanlar tarafından üretimi indüklenir	Eicosanoid	AA
EDHF	Vazorelaksan	Asetil kolin,bradikinin ve gerim stresi ile üretimi artar	6 EET	AA
ACE	Angiotensin I'i Angiotensin II'ye çevirir ve vazokonstriksiyona neden olur Bradikinin yıkımı	Endotel yüzeyinde üretilmektedir	Enzim	Angiotensin I
ET-1	Düz kas proliferasyonu ve vazokonstriksiyon	Hipoksi,gerim stresi ve iskemide yapımı artar	21-aminoasit peptit	Preproendotelin-1

NO: Nitrik oksit, PGI₂: Prostaglandin, EDHF: Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör, ACE:

Angiotensin dönüştürücü enzim, ET-1: Endotelin-1, ADP: Adenozin difosfat, EET:

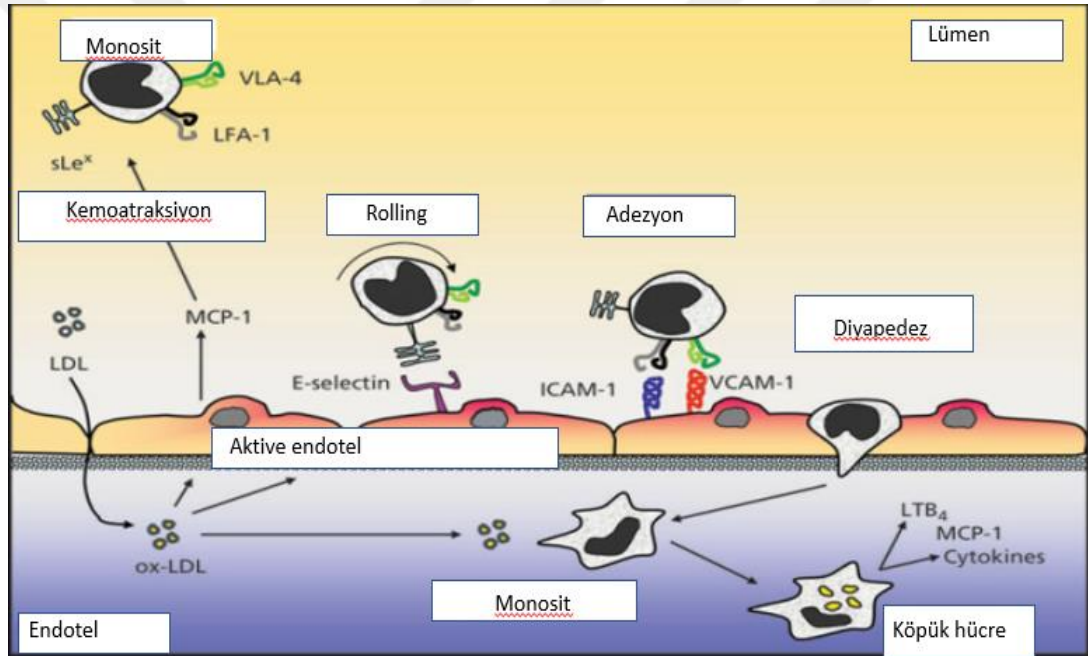
Epoksiieikosatrienoik asit, AA: Araşidonik asit

2.1.1. Monosit-Endotel Etkileşimleri

Monosit ve endotel ilişkilerini açıklamada 4 fazlı model sıklıkla kullanılmaktadır. Birinci faz “Rolling” yuvarlanma ismini almaktadır. Rolling aşamasında monositler yavaşlamakta ve aktive olan endotel hücrelerinin ürettiği E-selektinlere bağlanmaktadır. İlgili bağlanma daha önce monosit yüzeyinde halihazırda üretilmiş olan sialil-leksin isimli karbonhidrat ligandları aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Monosit hızının azalmasını takiben monositler var olan spesifik kemotaktikler aracılığı ile endotele bağlanmaktadır. Kemoatraktan ligandlara örnek olarak monosit kemoatraktan proteini-1 (MCP-1) verilebilir. Bu karşılıklı sinyal alışverişi ile monositte intraselüler sinyal transdüksiyonu meydana getirmekte ve lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA-1), Mac-1 ve Very Late Antigen-4 (VLA-4) gibi integrin tipi reseptörlerin konformasyonunda değişim meydana getirmektedir. Böylelikle endotel hücrelerinin yüzeyinde interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü -1 (VCAM-1)

gibi immunglobülin yapıdaki ligandlar monositler tarafından tanınmaktadır. Monositler bu tanınmanın sonrasında önce labil sonra sıkı bir şekilde endotel hücrelerine tutunmaktadır. Bu aşama “arrest ve “spreading” olarak tanımlanmaktadır. Bu fazın ertesinde ise diapedez meydana gelmektedir(35-37).

Diapedez endotel hücre yüzeyindeki platelet-EC adezyon molekülü(PECAM) aracılığı ile meydana gelen intermoleküler etkileşimler ile olur. Nötrofil ve lenfosit adezyonunu tarifleyen bu model monositlerin erken aterosklerozdaki rolünü açıklamakta kullanılabilir. Şekil 2’de monosit endotel ilişkileri özetlenmiştir (35-37).



Şekil 2. Monositlerin endotel adezyonunun fazlarının ve moleküler ligandların süreçteki etkileri

2.1.2. Endotel Disfonksiyonu ve Koagülasyon

Normal işleve sahip endotel; prostasiklin,NO ve EDHF gibi birtakım vazodilatör substansları salgılayarak normal vasküler tonusu sürdürmekte ve antikoagülan faktörler olan trombomodülin, endotelyal hücre protein C reseptörü(EPCR), Protein S(PS), doku faktörü pathway inhibitörü(TFPI) salgılamakta, doku faktörü aktivitesini itmekte ve doku ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörlerinin etkisini artırarak fibrinolizi gerçekleştirmektedir(37, 38).

disfonksiyonun, ilgili arterlerde ve mikrodolaşımda NO kaynaklı vazodilatasyonun kaybına yol açması hayati önem arz etmektedir.

Son yıllarda endotel kaynaklı vazodilatasyonun ölçümü ile ilgili geliştirilen invivo ölçüm teknikleri ile endotel disfonksiyonunun anlaşılmasında önemli yol kat edilmiştir.

Yapılan birçok çalışmada endotel kaynaklı vazodilatasyon cevabının baskılanmasının ateroskleroz gelişim risk faktörleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çoklu risk faktörleri ise hem bağımsız olarak hemde etkileşime girerek endotel kaynaklı dilatasyonu bozulmakta ve aterosklerotik kalp hastalığına meyil olmaktadır(39, 41, 42). Bu risk faktörlerinin düzeltilmesi endotel kaynaklı dilatasyonun geri döndürülmesini bazen kısmen bazen ise tamamen sağlayabilmektedir(43).

2.1.4. Erişkinlerde Endotel Kaynaklı Vazodilatasyon Ölçüm Yöntemleri

1986'da Ludmer ve arkadaşları ilk defa endotel kaynaklı vazodilatasyonu in vivo ölçümü gerçekleştirmiştir. Kardiyak kateterizasyon esnasında uygulan bu invazif yöntemde çalışılan koroner artere doğrudan farmakolojik ajanlar yüklenerek ölçüm yapılmıştır(44). Epikardiyal koroner arterlere uygulanan bu ajanlara yanıt ise kantitatif olarak koroner anjiyografi esnasında ölçülebilmekteydi. Asetil-kolin ve substance P gibi endotel kaynaklı vazodilatörler normal endotel fonksiyonu varlığında vazodilatasyonu sağlamaktayken, gliseril nitrat ve sodyum nitroprussit, endotel NO salınımı by-pass ederek (yani düz kas hücrelerini doğrudan gevşeterek) endotelden bağımsız vazodilatasyon sağlamaktadır. Damar çapındaki değişimler hiperemi gibi durumlara cevabı değerlendirmede de kullanılabilir. Endotel kaynaklı vazodilatör ve fizyolojik uyarılara verilen dilatatör yanıt, NO'nun endotelial üretimine etki yapmaktadır(45, 46).

Koroner mikrodolaşımdaki endotel kaynaklı vazodilatasyonun bütünlüğü benzer bir yöntem ile, simültane büyük damar fonksiyonunun ölçülmesi ile değerlendirilir. Burada damar çapındaki değişimler yerine asetil kolin gibi endotel kaynaklı vazodilatörlerin infüzyonu sonrası intrakoroner akım hızı

değerlendirilmektedir. Tanımlanan invazif prosedürler, koroner dolaşımın hem fizyolojik kontrolü hemde hastalık durumunda ve ateroskleroz gibi risk faktörleri varlığında gelişen anormallikleri hakkında önemli ipuçları vermektedir. Bu yöntemlerin temel dezavantajı ise invazif olmalarıdır. Bu tanısal yöntemlerin invazifliği, genç ve asemptomatik hastalarda endotelial fonksiyonun değerlendirilmesini kısıtlamaktadır.

Küçük damar endotel kaynaklı dilatasyonu ön kolda değerlendirebilen daha az invazif yöntemler de tanımlanmıştır. Tanımlanan bir teknikte brakial arter içine asetil kolin veya methakolin gibi endotel kaynaklı vazodilatör infüzyonu yapılarak incelenen önkoldaki kan akımı ve hacim değişimleri ölçülerek değerlendirme yapılabilmektedir. Ölçümler venöz oklüzyon strain gauge pletismograf ile yapılır. Belirtilen tekniğin ön kol mikrodolaşım fizyolojisini göstermede sensitif olduğu birçok kesitsel ve girişimsel çalışmada gösterilmiştir. Tekniğin dezavantajı ise uygulayıcı kaynaklı olması ve yüksek sensitivitesi için deneyim gerektirmesidir(47).

2.1.5. Ateroskleroz Risk Faktörleri ve Endotelial Disfonksiyon Dislipidemi

Endotel kaynaklı dilatasyon ile ilişkili bulunan ilk risk faktörlerinden biri hiperkolestrolemdir. Vita ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında ateroskleroz riski olan anjiyografik olarak normal koroner arterli hastalar değerlendirmeye alınmış ve hiperkolestrolemi ile asetil koline cevap olarak gelişen anormal endotel kaynaklı dilatasyon arasında aşikar ilişki saptanmıştır(39). Diğer araştırmacılar da bu bulguları destekleyecek ek çalışmalara imza atmış ve hiperkolestroleminin koroner ateroskleroz gelişiminden önce de anormal endotel kaynaklı dilatasyona meyil yarattığını tespit etmiş ve endotel fonksiyonun progresif kaybının aterosklerozun erken döneminde var olduğunu bulmuşlardır(41). Büyük damar endotel fonksiyonunu; periferik arteriyel yataklarda gösteren non-invasif ultrason tekniklerinin gelişimi ile beraber, görünürde sağlıklı olan hiperkolestrolemlili çocuk ve yetişkinlerde, koroner ateroskleroz gelişiminden dekattar önce endotel kaynaklı dilatasyon bozuklukları gösterilebilmektedir(40). Farklı aterojenik lipitlerin endotel fonksiyonu üzerine değişen etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Sigara İçimi

Sigara içmek anjiyografik olarak normal koroner arteri olan genç hastalarda koroner ve periferik arterlerin anormal kasılması ile sonuçlanmakta(48) ve sigara içmek endotel kaynaklı dilatasyonun doza bağlı bozulmasına neden olmaktadır(49). Sigara içimine sekonder gelişen hasar, sigara bırakılsa dahi devam edebilmektedir(49). Pasif sigara içiminin de genç sağlıklı hastalarda endotel kaynaklı dilatasyona neden olduğu bildirilmiştir(50). Sigara içiminin endotel fonksiyonu üzerine olan olumsuz etkilerinin kesin nedeni bilinmemekle beraber olası nedenler olarak NO inaktivasyonuna neden olan oksidatif stres, antioksidanların tüketimi ve lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonu olarak gösterilmektedir(51, 52). Sigara içimi ile dislipidemi arasındaki etkileşimin endotel fonksiyon üzerine olumsuz etkisi önemlidir(42, 53). Sigarayı bırakmak ve sigara dumanına maruziyetin azaltılması endotel fonksiyonunun geri kazanılmasını sağlayabilmektedir(49, 54).

Diyabetes Mellitus (DM)

Hem tip 1 hem tip 2 DM, koroner ve periferik dolaşımdaki endotel kaynaklı dilatasyonun kaybı ile ilişkili olarak bulunmuştur(55). DM'li hastalarda endotelial fonksiyonu gösteren erken çalışmalar mikrovasküler işlevler üzerine odaklanmış ve asetil kolin uyarımına cevap veren bazal NO salınımının düşük seyrettiği gösterilmiştir(47, 56). Nitenberg ve arkadaşlarının koroner dolaşım üzerine yaptığı çalışmada ise hem insülin kaynaklı hem insülin bağımsız DM'li hastalarda koroner anjiyografide normal görünen damarlar da dahi endotel kaynaklı dilatasyonun bozulduğu gösterilmiştir(55).

Hipertansiyon

Endotel fonksiyon bozukluğunun HT hastalarda varlığına dair kesin kanıtlar literatürde mevcuttur. Yapılan çalışmalar endotel kaynaklı dilatasyonun, HT hastalarının koroner arterlerinde azaldığını göstermektedir(57, 58). Periferik dolaşımda da benzer bulgular saptanmıştır(42). Bu ilişkinin varlığına rağmen HT'nin endotelial disfonksiyonun hangi komponentinin katıldığı belirsizliğini korumaktadır. HT'li hastalarla yapılan mikrovasküler fonksiyon çalışmalarının sonuçları tutarlılık

göstermemektedir ve ventriküler hipertrofi gelişimden sonra endotelial disfonksiyonun ortaya çıktığı belirtilmektedir(59).

HT'nin endotelial disfonksiyon gelişiminde rol oynadığı aşıkardır. Örnek olarak aort koarktasyonlu genç hastalarda brakiyel arterin endotelium kaynaklı vazodilasyon bozukluğunun, onarımdan yıllar sonra ve tansiyon kontrol altındayken bile bozuk olduğu gösterilmiştir(60). Ailesinde HT öyküsü olan "prehipertansif" hastalarda endotel disfonksiyonu gözlemlenmiştir. Bu bulgu endotel disfonksiyonun HT'ye etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Son yapılan çalışmalarda ise HT'li hastalarda endotelial disfonksiyonun eklenmesinin klinik prognozu kötüye götürdüğü gözlemlenmiştir(61).Özetle endotelial disfonksiyon ve HT arasında gözle görülür bir ilişki olsa da bu ilişkinin vasfının ortaya konması için daha çok çalışma yapılmalıdır.

Yaş ve Cinsiyet

Yaş ve erkek cinsiyet hem koroner hem de periferel arterlerdeki endotel-kaynaklı vazodilasyonun azalmasında bağımsız risk faktörüdür(57, 62). Premenapozal veya hormon replasman tedavisi alan kadınlarda ise endotel kaynaklı dilatasyon göreceli olarak korunmuştur(63, 64). Hormonal durumun etkisi damar içindeki doğrudan lipit metabolizmasına olduğu gibi, düz kasların ve endotel hücrelerinin üzerine de olabilmektedir(65). Ayrıcaetnik gruplara göre de birtakım risk faktörleri tanımlanmıştır.

Homosistein

In vitro çalışmalarda aşırı homosistein seviyelerinin endotelial hücreler üzerine toksik etkisi olduğu gösterilmiş, ek olarak homosisteinin toksik etkisinin NO ile etkileşim aracılığı ile azalsa da yüksek homosistein seviyelerinde bu dengenin sağlanamadığı keşfedilmiştir(66). İnsanlarda yapılan çalışmalarda homosisteinimli hastalarda mevcut olan, yüksek homosistein seviyelerinin endotel kaynaklı vazodilatasyonu azalttığı belirtilmektedir(67). Homosisteinin endotel disfonksiyonu üzerine olan bu etkilerinin geriye döndürülmesinde diyetsel folat takviyelerinin olumlu etkisi olduğu bilinmektedir(68).

Antioksidan Durum

Alfa-tokoferol gibi bir takım antioksidanlar lipoproteinlerin oksidasyonunu engelleyerek ve damar duvarındaki oksidan yükün azalmasını sağlayarak NO'nun salınımını dengelemede yardımcı olabilmektedir(69).Kinlay ve arkadaşları yaptıkları çalışmada plazma tokoferol seviyeleri ile asetil koline cevap olarak gelişen endotel kaynaklı vazodilatasyonun korunması arasında doğru orantılı ilişki saptamıştır. Antioksidan tedavi ile oksidan stresin ve lipit oksidasyonunun azalmasına sekonder olarak NO'nun kullanılabilirliği artmaktadır. Yapılan bazı insan çalışmalarında antioksidan olarak vitamin C,vitamin E ve probukolün, endotel kaynaklı dilatasyon üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir(70-72). Teorik bilgilere rağmen uzun dönem oral antioksidan tedavisinin damar fonksiyonu üzerine sürekli yararlı etkisi olduğuna dair çalışma bulunmamaktadır(73).

Çoklu Risk Faktörlerinin Etkileşimi

Endotel kaynaklı dilatasyon ile birçok risk faktörü arasında ilişki bulunmakta ve bu faktörlere maruz kalma genelde doz kaynaklı olmaktadır(49). Doza bağlı bu ilişki hem risk faktörlerinin sayısına hemde birbirleri arasındaki etkileşime bağlıdır(39). Daha önce yapılmış bir çalışmada çoklu risk faktörleri ile endotel kaynaklı dilatasyonunun bozukluğu incelenmiştir. Çalışmada asemptomatik örnekler sigara öyküsü, kolesterol seviyeleri,yaş,cinsiyet ve aile öyküsü baz alınarak 0'dan 5'e kadar risk faktörlerine göre puanlanmıştır ve risk faktör skorları ile endotel vazodilatör kapasitelerinin derecesi arasında sıkı ilişki saptanmıştır(42). Koroner dolaşım için de benzer bulgular bulunmuştur(39).

2.1.6. Endotel Disfonksiyonun Sonuçları

Koroner ve periferik arterlerde endotel kaynaklı dilatasyon bozukluklarının prognostik önemini ortaya koyan çalışmalar son dönemde literatürde yerini almaktadır. Nobuyoshi ve arkadaşlarının koroner anjiyografi ve ergonovin stres testine giren 239 hasta üzerinde yaptığı çalışmada miyokardiyal enfarktüs ve ateroskleroz gelişiminin en önemli prediktörü olarak damarların ergonovine verdiği vazokonstriktör tepki suçlanmıştır(74). Çalışmadaki veriler vazoreaktif ile klinik sonlanım arasında ilişki varlığını öngörmektedir.Başka araştırmacılar da endotel

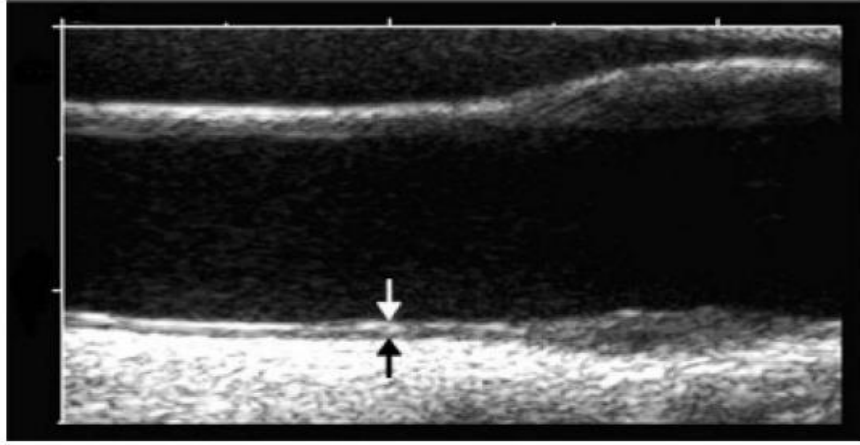
kaynaklı dilatasyon ile miyokardiyal enfarktüs, anjının ilerlemesi ve koroner arter bypass greft operasyonu ihtiyacının doğması gibi klinik olayların riskleri ile ilgili çalışmalar yapmıştır (75).

2.2. Karotis İntima Kalınlığı Ultrason Değerlendirmesi Prognostik Değeri ve Klinik Uygulamalar

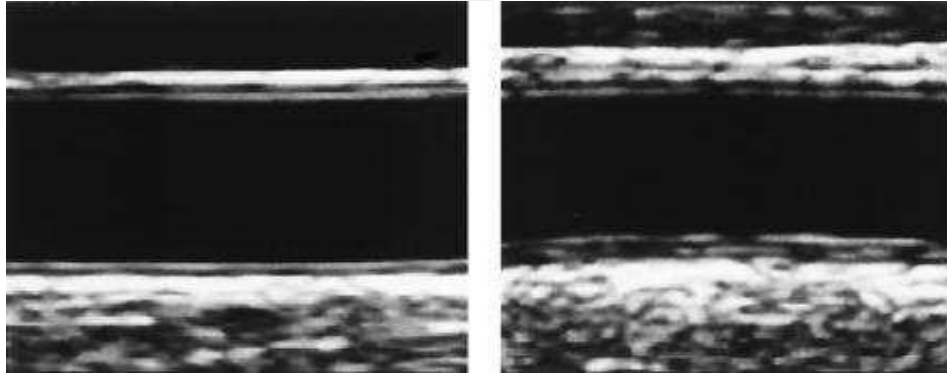
Ateroskleroz bütün arteriyel ağacı etkileyen, çocuklukta başlayan, yıllar içinde gelişim gösteren ve hastaların çoğunda klinik olarak sinsi ilerleyen bir süreçtir. Koroner arterlerdeki aterosklerotik süreç ise akımı kısıtlayarak miyokardiyal iskemi bulgularına yol açtığına klinik olarak kendini belli etmektedir. Birçok hastanın ise belirsiz hastalıktan non-stenotik plakların akut rüptürü veya erozyonu sonrası gelişen ani kardiyak ölüm veya miyokardiyal enfarktüse ilerlediği unutulmamalıdır(76, 77). Bu bilgiler ışığında aterosklerozun erken evrede yakalanmasının, etkilenen bireylerde hastalığın modifikasyon stratejilerinin başlatılmasında önemi olduğu düşünülebilir. Son yıllarda yüksek çözünürlüklü ultrason teknikleri erken aterosklerotik değişimleri tespit etmek amacıyla geliştirilmiştir. Common karotisarterİMK aterosklerozun erken bir manifestasyonudur ve ultrason görüntüleme ile kolaylıkla ölçülebilmektedir.İMK klinik pratikte hastaların riskinin yapılandırılmasında değerlidir.

2.2.1. Karotis Ultrason Görüntülemesi

Yüksek çözünürlüklü ultrason görüntüleme ile beraber İMK değerlendirilmesi, aterosklerozun varlığın tespit etme ve gelişimini değerlendirmede önemli bir araç haline gelmiştir.İntima arteriyel duvarın en iç tabakasıdır ve kan ile doğrudan temas eden endotel hücrelerini içermektedir. Media tabakası ise çoğunlukla düz kas hücrelerinden oluşmakta ve arteriyel duvar kalınlığının büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. En dış tabaka olan adventisya ise çoğunlukla kollojenden meydana gelmektedir. Ultrason görüntüleme ile intima ve media tabakası yetersiz aksiyel çözünürlük nedeni ile ayırt edilememek ile beraber, intima media kompleksi intima luminal ve medialeadventitial yüzlerde çift çizgi olarak tanımlanabilmektedir (Şekil 4, 5).KarotisİMK ölçümünün tanımlanan yöntem ile yapılması histopatolojik spesimenler ile karşılaştırılarak validasyon kazanmıştır(78).



Şekil 4 Karotis İntima Kalınlığı Ultrason örnek görüntüsü (CCA ve karotis ampulün yüksek çözünürlüklü ultrason görüntülemesi gösterilmiştir. Siyah ve beyaz oklar arasındaki mesafe uzak duvar CCA'nın intima kalınlığını göstermektedir. Bu görüntü karotis ampulün 1cm proksimalindedir)



Şekil 5. Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter

Karotis intima kalınlığının ölçülmesinde kullanılan skorlama Tablo 3'te gösterilmiştir

Tablo 3. Arteriel Ultrasonografik Morfoloji Sınıflandırması

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

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

2.2.2. Karotis İMK Ölçümünün Metodolojisi

Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır(1). Karotis İMK ölçümünün genel prensipleri B-mod ultrason çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. İMK ölçümü common karotis arter(CCA), karotis bifurkasyonu veya internal karotis arterden elde edilebilir. CCA'nin tübüler bir yapıda olması ve ultrason dalgalarına perpendiküler olması nedeni ile buradan yapılan İMK ölçümlerinin tekrar edilebilirliği diğer alanlar ile karşılaştırıldığında daha fazladır. Hem yakın hem uzak duvar B-mod taramalarda görülebilir. Çalışmalarda ise uzak duvar karotis İMK ölçümünün arteriyel duvarı daha iyi yansıttığı histopatolojik örnekler ile karşılaştırılarak gösterilmiştir(78). Yakın duvar İMK ölçümünün aksiyel çözünürlüğe ve ölçüm yapılan aygıtın özelliklerine kaynaklı olması nedeni ile tekrarlanması zordur ve ölçüm kesinliği azdır. Yakın duvar ölçümlerinin tekrarlanabilirliği ve ölçüm kesinliği gelecekte intimal sınırları gösterebilen kontrast ultrason ajanları aracılığı ile artabilir(79).

İMK değerlerinin kantitatif ölçümleri için iki yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler ortalama İMK ve maksimum İMK ölçümleridir. Ortalama İMK karotis arterlerin tek ve çoklu segmentlerinden, yakın ve uzak duvarlarından, sağ ve sol taraflarında alınan ölçümlerin ortalamasını gösterirken, maksimum İMK karotis arter segmentleri arasındaki en yüksek İMK değerini ifade etmektedir. Birçok gözlemsel çalışmada çeşitli yöntemler ile çoklu ve tekil karotis arter segmentleri incelenmiştir.

İMK ve lümen çapının ölçümünde “elektrokardiyografik gating” kardiyak döngüde bu parametreler sürekli değiştiğinden dolayı kritik öneme sahiptir. Sistol süresince lümen çapı genişlemekte ve longitudinal gerilmeye bağlı olarak İMK incelmektedir. Bu nedenle İMK değerlerinin zaman ile değişmesi, ölçüm tekniklerinin standardize edilmesi klinik çalışmalarda özellikle önemlidir. Amerika Ekokardiyografi Derneği, karotis İMK ölçümlerinin diyastol sonunda yapılmasını önermektedir.

Erken çalışmalarda İMK değerlendirmeleri kan-intima ve media-adventisya yüzlerinin kenarları tespit edilerek yapılmıştır. Son yıllarda ise bilgisayar tabanlı otomatize kenar tespit yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde ultrason ara

yüzleripiksel yoğunluğu ile değerlendirilmekte ve çoklu gradiyenti tabanlı algoritma kullanılarak intima-media kompleksinin kalınlığı daha hassas ölçülebilmektedir. Bu tekniğin kullanılması ile İMK değerlerinin yanılma payı 0.01 mm'ye kadar düşmekte ve operatör bağımlılığı azalmaktadır. Bu avantajları sayesinde ultrason ile değerlendirme tekrar edilebilir olmaktadır.

Birçok çalışmada karotis İMK ölçümlerinin tekrarlanabilir olduğu ortaya konmuştur(80). Çalışmanın değerlendirildiği bir gözden geçirme çalışmasında, seçilen çalışmalardaki değişkenler ortalama 0.026 mm standart sapma göstermiş ve hata yüzdesi %5,9 çıkmıştır. Çeşitlilik ortalama yerine maksimumum İMK ölçüme değerlendirmesi yapıldığında ve ölçümler ICA ve ampul yerine CCA'dan alındığında daha azdır. Çeşitlilik otomatize kenar takip yöntemi kullanıldığında elde yapılan ölçümlere göre daha azdır(2) (Tablo 4).

Tablo 4. Gözlemsel çalışmalarda yapılan karotis intima kalınlığının metodolojileri

Çalışma	Arter Segmentleri	İMK tanımı
KHID(81)	CCA	Maks İMK,yakın ve uzak duvar
ARIC(82)	CCA,ICA,Ampul,kombine	Ortalama İMK,Uzak duvar
Rotterdam(83)	CCA	OrtalamaİMK,Yakın ve uzak duvar
CHS(84)	CCA,ICA,kombine	Maks İMK,Yakın ve uzak duvar
CAPS(85)	CCA,Ampul,ICA	Ortalama İMK,Uzak duvar
MESA(86)	CCA,ICA	Maks İMK,yakın ve uzak duvar

ARIC:Atherosclerosis Risk in Communities Study,CAPS:Cross-Cultural Activity ParticipationStudy
CCA: common carotid arterCHS: Cardiovascular Health Study, ICA: internal carotid arterİMK:intima-media kalınlığı, KHID: Karachi Institute of Heart Diseases, Mesa: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

2.2.3. Normal Karotis İMK Değerleri

Normal karotis İMK değerleri genel sağlıklı nüfustaki dağılımına göre tanımlanmış ve yaş ve cinsiyete spesifik olarak sınıflandırılmıştır(82, 84). Atherosclerosis Risk in Communities Study(ARIC), Kardiyovasküler sağlık ve Rotterdam gibi erken çalışmalardan elde edilen veriler farklı metodolojiler ile sağlanmıştır.ARIC çalışmasında elde edilen verilerde ortalama İMK(sağ ve sol CCA,ampul ve ICA) değerinin 1mm üzerinde olmasının artmış KAH riski ile ilişkisi saptanmıştır(82).Diğer araştırmalarda ise normal karotis İMK aralığının 0,5mm ile 1,2 mm arasında olduğu belirtilmiş ve karotis İMK'nın 1.2 mm üzerinde olduğu

hallerde plakların varlığı ortaya konmuştur(87).Karotis İMK'nın devamlı değişmesi nedeni ile tek bir eşik değerinin uygunsuz olduğunu öngören araştırmacılar ise yaptıkları Mannheim karotis İMKkonsensüs çalışmasında plak, arter lümenine 0,5mm içeri giren veya çevre İMKdeğerinin %50'sine tekabül eden veya 1,5mm üzeri kalınlığı olan fokal bir yapı olarak tanımlanmıştır(88). Mannheim konsensüsünde İMKdeğerlendirmesinin CCA'nın uzak duvarından,ICA'nın çıkış noktasından veya karotis ampul kısmından yapılması önerilmektedir.Yapılan bir gözden geçirme çalışmasında ise CCA'dan elde edilen İMK'nın normal aralığının sağlıklı orta yaşlı yetişkinlerde 0,6-0,7 olduğu gösterilmiştir.Normalin üst limitinin tanımı hakkında çeşitli çelişkiler bulunmakla beraber sıklıkla karotis İMK dağılımında 75 persentil ve üzerinde olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı belirlenmiştir (89).

2.3. Karotis İMK'nın Belirleyicileri ve Anatomik Dağılımı

Yaş ve cinsiyet yapılan bütün klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda karotis İMK'nın majör belirleyicisi olarak tespit edilmiştir. ARIC çalışmasında her yaş grubu incelendiğinde her arteriyel segmente erkeklerin kadınlara oranla daha fazla karotis İMK'sının olduğu ve yaş ile her iki cinsiyette karotis İMK'in arttığı gösterilmiştir. CCA'da var olan İMK'nın progresyon hızı yaklaşık olarak 0,01mm/yıl olarak bulunmuş ve her iki cinsiyet grubunda bu hızın benzer olduğu tespit edilmiştir(82). Karotis ampul ve ICA bölümünde ise aterosklerotik plak gelişim hızı 0,015 ila 0,020mm/yıl arasında değişmekte ve CCA ile karşılaştırıldığında bu arteriyel lokasyonlarda görülen aterosklerotik plak formasyonunun sıklığını açıklamaktadır. Vaka-kontrol çalışmalarında HT'li hastaların normotansiflere göre İMK'lerinin daha kalın olduğu gösterilmiştir(90, 91).Seçilmiş hasta popülasyonlarında yapılan kesitsel çalışmalarda ise sistolik kan basıncının artışı ile karotis İMK'nın artışı arasında paralellik görülmekte ve bu bulguları desteklemektedir(4, 91).Çalışmalarda diyastolik kan basıncı ile karotis İMK arasındaki korelasyon kesin olarak gösterilememiştir.Yapılanmeta analizde tip2 DM hastalarının değerlendirildiği 21 çalışma analiz edilmiş, DM'si olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında karotisİMKdeğerlerinin %13 oranında arttığı görülmüştür(92). Karotis İMKdeğerleri glikoz intoleransında da artmakla beraber bu artış aşikârDM ile karşılaştırıldığında daha düşük seviyededir. Yapılan insülin direnci ve

ateroskleroz çalışmasında ise (93);bilinen KAH'ı olmayan DM'li hastaların, bilinen KAH'ı olan DM olmayan hastalar ile benzer İMK değerleri olduğu gözlemlenmiştir. DM'li hastalarda İMK progresyonu DM olmayanlar ile karşılaştırıldığında bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesine rağmen, %25 oranında fazla olduğu gösterilmiştir. Karotis İMK sigara içimi ve ailesel hiperkolestrolemi ile de ilişkilidir(94). Kuoppio İskemik Kalp Hastalığı verilerine göre ise;İMK değerlerinin 2 yıllık periyoda progresyonu yüksek low-density lipoprotein(LDL) kolesterol seviyesi ile ilişkili bulunmuştur(79).

2.4. Myokardiyel İskemi ve Koroner Anjiyografi Bulguları ile Karotis İMK Arasındaki İlişki

Karotis İMK ve miyokardiyel iskemiye tespit eden görüntüleme teknikleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar kısıtlıdır. Koroner anjiyografiye alınan semptomatik hastaların incelendiği bir çalışmada, hastaların %74'ünde pozitif egzersiz veya farmakolojik stres test bulguları saptanmış ve ileri derece koroner arter stenozu olan hastaların karotis intima kalınlığının 75 persentilin üzerinde olduğu gözlemlenmiştir. Bu hasta grubunun %44'ünde aşikar KAH gelişmediği gösterilmiştir(95).

Asemptomatik DM'li hastalarda ise yüksek karotis İMK değerlerinin, radyo nükleotid perfüzyon görüntüleme de iskemi görünmesini yüksek oranda predikte ettiği tespit edilmiştir(96). Muscatine ve Rotterdam koroner kalsifikasyon çalışmasında ise koroner arter kalsiyum skoru ile karotis İMK arasında kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra bile yüksek oranda korelasyon bulunmuştur (97). Literatürde rastlanan koroner anjiyografik bir çalışmada %50 üzeri luminal darlık yaratan koroner arter stenozu ile karotis İMK arasında sıkı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmadaki verilere göz atıldığında 1,15mm ve üzere ortalama İMK'sına olan hastalarında aşikar KAH olasılığı %94 olarak tespit edilmiştir(98).

Baldassarre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise intra vasküler ultrason aracılığı ile koroner arterler incelenmiş ve karotis İMK ile koroner İMK değerleri arasında kayda değer korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmadaki korelasyon katsayıları 0,49 ile 0,55 arasında değişmektedir. 1mm üzerinde ortalama karotis İMK'sı olan

hastaların ciddi koroner arter stenozu olma oranının 7 kat arttığı gösterilmiştir. Çalışmada tanımlanan kritik darlık minimal lümen alanının 4mm^2 ve altı olmasıdır(99).Yapılan başka bir çalışmada ise maksimum ve ortalama İMK değerlerinin, kantitatif koroner anjiyografi ile saptanan koroner damar tıkanıklığın ağırlığı ve ateromaların yaygınlığı ile kayda değer ilişki içinde olduğu gösterilmiştir(100).KarotisİMK'nın prediktif değeriiproksimal segmentlerde, distal ve orta segmentler ile karşılaştırıldığında zayıftır.

Lekakis ve arkadaşları karotis ve femoral arterlerden elde edilen yüksek İMK değerlerinin anjiyografik olarak ortaya konan KAH ile korelasyonunu olduğunu göstermiş ve çoklu damar hastalığını göstermedeki prediktif değeri olduğunu bildirmiştir(101).

Kato ve arkadaşları ise akut koroner sendrom nedeni ile hastaneye yatırılan, anjiyografik olarak kompleks koroner plakları olan hastaları, soliter plağı olan hastalar ile karşılaştırmış ve birinci gruptaki hastalarda karotis İMK değerinin ikinci gruptakilere göre kayda değer daha yüksek olduğunu göstermiştir(102).

2.5. Kardiyovasküler Olayları Öngörmeye Karotis İMK'nın Önemi

Kardiyovasküler risk faktörlerine geçmiş maruziyetler ile ilişkisi kesin olan karotisİMK değerlerinin, gelecek kardiyovasküler olayların gelişimi ile de ilişkisi bulunmaktadır. Karotis İMK ile koroner olaylar arasındaki ilişki ilk olarak Kuoppio İskemik Kalp Hastalığı çalışmasında ortaya konmuş ve İMK'nın her 0,1 mm artması ile miyokardiyal enfarktüs oranının %11 arttığı gösterilmiştir. İMK değerinin 1 mm üzerinde olduğu durumlarda ise 3 yıllık takipte miyokardiyal enfarktüs riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir(81).

ARIC çalışmasında ise karotis İMK'sı en yüksek persentilde olan hastalarda miyokardiyal enfarktüs prevalansı %5 olarak bulunurken, her 0,19 mm İMK artışının miyokart enfarktüsü veya ölümü %36 artırdığı gösterilmiştir (103).

Ortalama karotisİMK'nın 1mm ve üzeri olduğu durumlarda ise koroner risk erkeklerde yaklaşık olarak 2 kat artmaktadır(82). Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasında en yüksek kuartildeki karotis İMK ile en düşük kuartildeki karotis İMK karşılaştırıldığında semptomatik KAH için odds ratio 2,8 olarak saptanmıştır(4).Bu

çalışmanın takip analizlerinde ise en yüksek kuartildeki İMK'li hastalar ile en düşük kuartildeki hastalar karşılaştırılmış ve miyokardiyal enfarktüs veya inme için düzeltilmiş RR3,8 olarak tespit edilmiştir(84).Nüfus tabanlı bir kohort çalışması olan Rotterdam çalışmasında ise 55 yaş üzeri hastalarda artan karotis İMK değerlerinin gelecek kardiyovasküler olaylar için risk oluşturduğu tespit edilmiştir(83). Bu hasta grubunun ileri takibinde ise karotis plaklarının varlığının ve karotis İMK ölçümlerinin miyokardiyal enfarktüsü göstermede (kardiyovasküler risk faktörleri düzeltilmesine ve ilaç kullanımına rağmen) güçlü prediktif değeri olduğu bulunmuştur(104).Yukarıda bahsedilen verileri de içeren ve 8 gözlemsel çalışmayı değerlendiren bir meta analizde 37000 üzerinde hasta değerlendirilmiş ve karotis İMK ölçümünün 5.5 yıl süren takiplerde gelecek kardiyovasküler olayları öngörmede güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir (105).Metaanalizde yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş RR'de, CCA İMK'daki her bir standart sapma için, miyokardiyal enfarktüsda1,26 ve inmede1,32 olarak tespit edilmiştir. Karotis İMK farkının yıllar içinde 0.1mm ve üzerinde olmasının gelecek miyokardiyal enfarktüs riskini %10-15, inme riskini ise %13-18 artırdığı bulunmuştur. Çalışmada değerlendirilen hastaların birçoğu hiperkolestrolemi tanılı veya bilinen KAH'ı olan ve sıkı kolestrol düşürücü tedavi alan hastalardır. AşikârKAH'ı olan hastalarda karotis İMK azalmasının kardiyovasküler olayları da azalttığı tespit edilmiştir. Tariflenen çalışmanın yanındaCholesterol Lowering Atherosclerosis çalışmasında,uzun dönem takip sonrasında karotis İMK'teki her yıl 0,03 mm artışın koroner olayları 3 kat artırdığı ön görülmüştür(106).

In the Regression Growth Evaluation Statinçalışmasında ise,İMK'nın progresyonunda pravastationin etkisini değerlendirmiş ve ortalama karotis ve femoral arterlerdeki 0,05 mm yıllık azalmanın mutlak kardiyak olay riskinin 2 yıllık takipte %10 düşürdüğü gösterilmiştir. Çalışmalar ışığında karotis İMK'nın ateroskleroz takibinde ve gelecek kardiyovasküler olayları öngörmede kullanılabilecek klinik bir araç olduğu söylenebilmektedir. Çalışmaların özeti tabloda verilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Gözlemsel çalışmalarda karotis intima kalınlığının kardiyovasküler olaylar ve ölüm ile ilişkisi

Çalışma	İMK değerindeki artış	Takip Süresi(yıl)	Klinik sonlanım	RR(%95 CI)
KHID(81)	0,1mm	3	AMI	1,31(1,06-1,16)
ARIC(82)	0,19mm	4-7	AMI/koroner ölüm	1,36(1,23-1,51)
CHS(84)	0,2mm	6,2	AMI/İnme	1,46(1,33-1,60)
Rotterdam(83)	0,21mm	7-10	AMI	1,56(1,12-2,18)
CAPS(85)	0,16mm	4,2	AMI/İnme/Ölüm	1,16(1,05-1,27)

AMI: Akut miyokardiyal enfarktüs, ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study, CAPS: Cross-Cultural Activity Participation Study CHS: Cardiovascular Health Study, İMK:intima-media kalınlığı, KHID: Karachi Institute of Heart Diseases

2.6. Karotis İMK Klinik Rolü

Normal şartlar altında daha önce kardiyovasküler hastalığı olmayan asemptomatik hastaların birincil korunmasında HT ve hiperkolestrolemi gibi modifiye edilebilen risk faktörlerinin tedavisinin uygunluğunun değerlendirilmesi, kardiyovasküler risk skorları kullanılarak yapılmaktadır.

Framingham risk skoru (FRS) hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflayan; 10 yıl içindeki kardiyovasküler riski öngörebilen, üzerinde yoğun çalışmalar yapılmış ve uluslararası kabul görmüş bir skaladır. Klinikte sıklıkla kullanılmasına rağmen, bu skora sisteminin düşük ve orta risk grubundaki hastaları yeterince öngöremediği düşünülmektedir.

Örnek olarak akut miyokardiyal infarktüs (AMI) ile başvuran genç hastaların büyük bir kısmının FRS'de düşük veya orta riskli olarak görülmesi gibi beklenmedik sonuçlar çıkabilir. Bu durumun olası nedenleri DM, obezite ve etnisite gibi temel risk faktörlerinin risk öngörme modellerinde yer almaması olabilir. Risk faktörlerinin hasta popülasyonundaki prevalansının gittikçe artması da bu parametrelerin prediktif değeri üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. Bu bilgiler ışığında subklinik aterosklerozun görüntülenmesinin kardiyovasküler risk değerlendirmesinde akılcı yeni basamak olması kaçınılmazdır. Karotis İMK değerinin bağımsız prediktif değeri de hesaba katılarak yapılan çalışmalar, FRS ile İMK ölçümlerini birleştirmeye odaklanmıştır.

Yapılan bir çalışma düşük ve orta riskli sınıfta kategorize edilen dislipidemik hastaların değerlendirilmesinde hem FRS hem de karotis İMK'nın kardiyovasküler çıkarım için bağımsız prediktörler olduğunu ortaya koymuştur(107). ARIC takip çalışması; karotis İMK'nın geleneksel risk faktörlerinin yanına eklendiğinde, erkeklerde koroner arter riskinin öngörülmesini geliştirdiğini göstermiştir(108).

Mannheim karotis İMK konsensüsü, ASE konsensüs önerileri ve Amerikan Kardiyoloji Derneği ve Kalp Derneği rehberlerinin önerileri doğrultusunda İMK ölçümleri orta kardiyovasküler hastalık riski taşıyan hastalara, aşağıda verilen durumlarda yapılmalıdır(88, 109).

- (1) Ailede birinci derece akrabalarda prematür kardiyovasküler hastalık varlığı
- (2) 60 yaş altı bireylerde tek bir risk faktöründe ağır anormallik olması ve bu hastaların kardiyovasküler farmakoterapi adayı olmaması.
- (3) İki ve daha çok kardiyovasküler hastalığı olan 60 yaş altı kadınlar

Bu hasta gruplarında eğer karotis İMK artmışsa (75 persentil üzerinde olması), sekonder korumada önerilen seviyeler hedeflenerek, hastalara agresif medikal tedavi başlanmalıdır (110). Epidemiyolojik çalışmalarda karotis İMK'nın bir yılda 0,03mm altında ilerlediğini göstermektedir ve bu hız dahi kardiyovasküler olayların gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu progresyon kolesterol ilaçları kullanımı ve diğer risk faktörlerinin modifiye edilmesi ile yavaşlatılabilmektedir. Hastalarda kısa aralıklar ile serikarotis İMK ölçümü yapılması zorlu bir süreçtir. Hastaların ölçümlerinin kısa vadede değişimlerin hastaların hastalığının ilerlemesini ne kadar yansıttığı da bilinmediği için kısa süreli seri ölçümler klinikte önerilmemektedir(111).

2.7. Kısıtlamalar ve Gelecek

Yapılan nüfus tabanlı çalışmalarda karotis İMK ölçümü için farklı metodolojiler uygulanmıştır ve çalışmalarda karotisteki plaklarının kalınlığının da karotis İMK değeri ile beraber değerlendirildiği görülmüştür. Yapılacak gelecek çalışmalarda özellikle karotis İMK ölçümü ve ateroskleroz plaklarının ölçümü ayrı ayrı alınmalı ve sadece karotis İMK ölçümünün kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi ortaya konmalıdır. Ek olarak karotis İMK ölçümü için uluslararası bir konsensüse varılmalı

ve standardize edilmiş bir ölçüm yöntemi belirlenerek o ölçüm üzerine çalışmalar planlanmalı ve hastaların prognozu değerlendirilmelidir. Çalışmalar belirlenen plan çerçevesinde kurgulanıp veriler analiz edilmeden önce sadece karotis İMK kalınlığını azaltmaya dayalı tedavi stratejileri yetersiz kalabilir. O güne dek geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisi üzerine çalışmak daha akılcı görülmektedir.



3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alındıktan sonra, 01/06/2017-01/08/2017 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na yaşları 30-60 arasında olan sağlıklı gönüllüler ve çalışmaya onam veren 200 olgu ile prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmamız Helsinki deklarasyonu ve iyi klinik uygulama kılavuzuna uygun olarak yürütüldü.

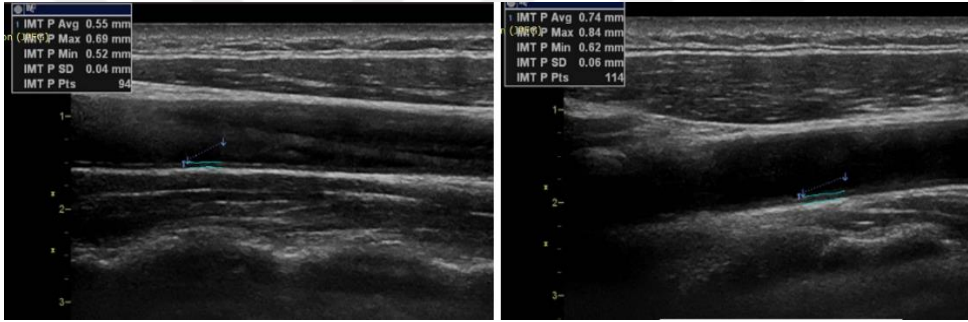
Çalışmadan belirlenen yaş grubu (30-60 yaş aralığı) dışında olan, onam vermek istemeyen, yapılan ekokardiyografide patoloji saptanan [asendan aort dilatasyonu, kalp yetmezliği (EF<50), diyastolik fonksiyon bozukluğu, ileri evre kapak (aort, mitral, pulmoner ve triküspit) stenozu/yetmezliği, duvarlarda segment kaybı/anormalliliği, mural trombus varlığı, vb.], akut koroner sendrom, HT ve DM öyküsü olan hastalar dışlandı. Ayrıca monositoza yol açan hematolojik (myelodisplastik sendromlar, akut myeloblastik lösemi, polistemia vera, kronik myelositer lösemi, non hodgkin lenfoma, hodgkin hastalığı, makroglobulinemia, multipl myeloma, immun hemolitik anemi, idiyomatik trombositopenik purpura, nötropeniler, postsplenektomi), inflamatuvar ve immun hastalıklar [konnektif doku hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, sarkoidoz, infeksiyonlar (sitomegalovirus, varisella zoster, mikobakterial infeksiyonlar, subakut bakterial endokardit, sifiliz, brusella)], nonhematopoietik malign hastalıklar, glukokortikoid kullanımı, 2 ay içinde doğum yapan, kardiyak bypass cerrahisi ve ekzojen sitokin uygulaması yapılan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Olguların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), karotis İMK, sigara kullanım öyküsü, biyokimya değerleri [glukoz, üre, kreatinin, C-reaktif protein (CRP)], lipid profili ve hemogram parametreleri çalışıldı.

Hastalar Vivid E9 (Bioject Medical Technologies Inc., USA) EKO cihazının PROB ML6-15 isimli probu ile değerlendirildi. Hastalara (EKO)'da yapılacak işlem anlatılarak onam alındı. Hastalar lateral dekübit pozisyonu verilerek Amerikan EKO cemiyetinin önerilerine göre kayıtlar alındı(112). Ejeksiyon fraksiyonu M-mode tekniği ile hesaplandı. Perikardiyal kapak yapıları ve duvar hareketleri 2 boyutlu

EKO ve M-mode kullanılarak değerlendirildi. Sonrasında parasternal uzun aks, kısa aks, apikal 4 boşluk, apikal 3 boşluk, apikal 2 boşluk gri skalada kayıt edilerek değerlendirildi.

Karotis arter görüntüleri hasta supin pozisyonunda yatarken boynuna karşı tarafa yaklaşık 20 derece açı verilerek yapıldı. Sağ ve sol karotis arter, bifurkasyon ve internal karotis arter ilk 2 cm’i olmak üzere 3 farklı noktadan ölçüm yapıldı ve yalnızca arka(uzak) duvarı değerlendirilerek İMK ölçümleri yapıldı. İMK ölçümleri B-Mod inceleme ile damar lümeni ekojenitesi ile media/adventisya ekojenitesi arası olarak tanımlanan mesafeden uzunlamasına incelemede yapıldı. Ortalama İMK değerleri her iki karotis arteden üçer kez yapılan ölçümlerin ortalamasından alındı(Şekil 6).



Şekil 6. Hastalardan örnek görüntüler

Veriler SPSS Windows 18.0 versiyonunda analiz edildi. Değişkenlerin dağılım analizi Kolmogorov Simirnov Testi ile kontrol edildi. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise oran ve yüzde olarak verildi. Sayısal nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, parametrik verilerin karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Monosit/HDL oranı ve İMK ile ilişkili verilerin korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi kullanıldı. İMK düzeyine etki eden değişkenleri belirlemek için yapılan tek değişkenli analizde $p < 0.010$ çıkan veriler çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı. Monosit/HDL ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla, kesim değeri, spesifite ve sensitivite için ROC analizden faydalanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 41,7±8,6 yıldır. %49,5'ierkekti. Sol karotis IMK ortalaması 0,65±0,20 mm, sağ karotis IMK ortalaması 0,65±0,20 mmsaptandı. 150 hastanınIMK'ları 0,9 mm'nin altında iken (Grup 1), 50 hastanın IMK'ları 0,9 mm'nin üzerinde (Grup 2) idi.

Grupların demografi verileriTablo 6'da verildi. Grup 2'deki hastaların yaş ortalamaları (p<0,001),IMK(p<0,001), monosit (p<0.001), monosit/HDL oranı(p<0,001),VKİ (p = 0,010),sigara içme oranı (p<0,001), glukoz (p = 0,003), CRP (p = 0,014), total kolesterol (p = 0,002) ve LDL (p = 0,001)düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı.

Gruplar arasında cinsiyet, BUN, kreatinin, HDL ve trigliserid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı (p > 0,05, hepsi için). Ayrıca WBC, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, bazofil, eozonofil ve trombosit düzeyleri açısından da anlamlı farklılık saptanmadı (p > 0,05 hepsi için).

Tablo 6. Demografi veriler, biyokimya, lipid profili, hemogram ve Monosit /HDL oranının İKM kalınlığı ile ilişki

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Yaş (yıl)	38,5±6,6	51,4±6,6	<0,001*
Cinsiyet, Kadın (n,%)	76 (50,7)	25 (50)	0,935**
Sigara (n ,%)	118 (78,7)	49 (98)	<0,001**
VKİ (kg/m ²)	28±4,6	27,8±3,4	0,010*
IMK (mm)	0,56±0,1	0,93±0,1	<0,001*
Laboratuvar parametreleri			
Glukoz (mg/dL)	72,8±46,4	125,5±65,2	0,003*
BUN (mg/dL)	28±8,7	29,4±7,3	0,161*
Kreatinin (mg/dL)	0,73±0,16	0,75±0,19	0,156*
Total kolesterol (mg/dL)	180,8±40,7	204,8±42,2	0,002*
HDL (mg/dL)	43,3±9,4	40,7±7,7	0,052*
LDL (mg/dL)	105±30,6	122,2±32,3	0,001*
Trigliserit (mg/dL)	157,8±88,3	192,6±115,4	0,060*
WBC (/mm ³)	8459,9±1968,5	8948,3±1740,3	0,069*
Hemoglobin (g/dL)	15,7±8,9	15,8±11,7	0,289*
Nötrofil (/mm ³)	4891,6±1574,1	5074,8±1393,6	0,337*
Lenfosit (/mm ³)	2637,9±777	2886,8±944,7	0,138*
Monosit (/mm ³)	525,6±187,4	657,6±185,8	<0,001*
Bazofil (/mm ³)	131,8±127,6	109,3±52,9	0,625*
Eozonofil (/mm ³)	256,8±220,9	265,2±166,6	0,069*
Trombosit (/mm ³)	251,2±124,8	277,3±392,1	0,133*
Monosit/HDL oranı	12,8±5,5	16,7±5,7	<0,001*
Crp (mg/L)	0,43±0,43	0,75±0,19	0,014*

*Mann Whitney U testi, Kikare testi

İMK ile yaş (p<0,001),monosit/HDL oranı (p<0,001), monosit(p<0,001), glukoz (p<0,001), üre (p =0,009), total kolesterol (p<0,001), LDL (p<0,001), trigliserit (p<0,001), WBC (p =0,009), nötrofil (p =0,037) ve lenfosit (p =0,030) düzeyleri ile arasında pozitif yönlü;HDL(p<0,001) ile negatif yönlü korelasyon saptandı. İMK ile cinsiyet (p = 0,175), VKİ (p =0,070), sigara (p = 0,073), kreatinin (p = 0,070), CRP (p = 0,035), hemoglobin (p == 0,871),bazofil (p = 0,122), eozonofil (p = 0,827) ve trombosit (p = 0,601) düzeyleri arasında ise korelasyon saptanmadı. (Tablo7).

Tablo 7. Demografi veriler, Biyokimya, lipid profili, hemogram ve Monosit /HDL oranının; İMK, HDL, Monosit ve Monosit/HDL oranları ile korelasyon ilişkisi

	İMK		Monosit/HDL oranı		
	r	p	r	p	
İMK	-	-	0,325	<0,001	
Monosit/HDL oranı	0,325	<0,001	-	-	
HDL	-0,210	0,003	-0,526	0,001	
Monosit	0,261	<0,001	0,860	<0,001	
Yaş	0,893	<0,001	0,021	0,772	
Cinsiyet	0,096	0,175	0,166	0,019	
VKİ	0,129	0,070	0,113	0,112	
Sigara	-0,127	0,073	-0,51	0,474	
Laboratuvar	Glukoz	0,261	<0,001	-0,046	0,516
	Ure	0,184	0,009	0,254	<0,001
	Kreatinin	0,070	0,325	0,006	0,934
	CRP	0,035	0,620	0,148	0,037
	Total kolesterol	0,356	<0,001	-0,150	0,330
	LDL	0,313	<0,001	0,022	0,755
	Trigliserit	0,293	<0,001	0,022	0,755
	WBC	0,185	0,009	0,242	0,001
	Hemoglobin	-0,012	0,871	0,043	0,547
	Nötrofil	0,148	0,037	0,118	0,095
	Lenfosit	0,153	0,030	0,138	0,051
	Bazofil	-0,110	0,122	0,061	0,389
	Eozonofil	-0,016	0,827	0,005	0,943
	Trombosit	0,037	0,601	0,019	0,787

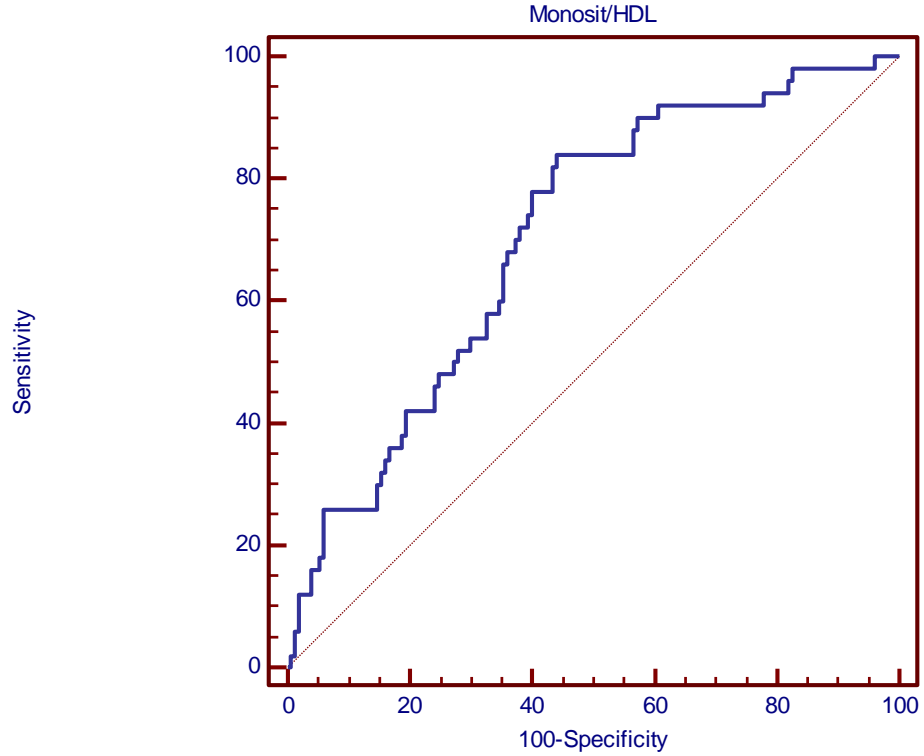
Pearson korelasyon testi

İMK değerine etki eden faktörleri incelemek için yapılan tek değişkenli analizde p<0,010 çıkan değerler çok değişkenli analize dahil edildi. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde İMK> 0,9 mm değişkenine etki eden bağımsız prediktör faktörler; yaş (OR: 1,202, %95 GA: 1,126-1,284, p < 0,001) ve Monosit/HDL oranının (OR: 1,190, %95 GA: 1,097-1,291, p < 0,001) olduğu saptandı (Tablo 8).

Tablo 8.İMK kalınlığına etki eden faktörler için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	Olasılık katsayısı	%95 Güven Aralığı		p
		Lower	Upper	
Yaş	1,202	1,126	1,284	<0,001
VKİ	0,993	0,875	1,128	0,920
Sigara	0,083	0,051	1,202	0,083
Glukoz	1,001	0,995	1,008	0,750
Ure	0,987	0,937	1,039	0,611
Total Kolesterol	1,010	0,986	1,034	0,415
LDL	0,987	0,963	1,012	0,316
Trigliserit	0,966	0,990	1,002	0,235
Monosit/HDL oranı	1,190	1,097	1,291	<0,001

Monosit/HDL oranının İMK>0,9mm değerini tespit etmesi için yapılan ROC analizinde uygun kesim değeri 13,4 olup eğri altında kalan alan 0,704'tür. Bu kesim değerinde sensitivite %72 ve spesifite %60,7 olarak hesaplandı (Şekil 7).



Şekil 7.İMK >0,9 mm'yi öngörmek için yapılan Monosit/HDL oranının ROC analizi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın ana bulguları;(i) gruplar arasında yaş, sigara kullanımı, VKİ, glukoz, CRP, total kolesterol, LDL, monosit ve monosit/HDL oranı açısından anlamlı farklılık saptandı, (ii) İMK ile yaş, glukoz, üre, total kolesterol, LDL, trigliserit, WBC, nötrofil ve lenfosit, monosit/HDL oranı arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı, (iii) İMK'ya etki eden bağımsız prediktörlerin yaş ve monosit/HDL oranı olduğu saptandı.

Turgut ve ark. yapmış olduğu, KAH ile İMK arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada hastaların ortalama yaşı 55 yıl olduğunu ifade etmiş, yaşın gensini skorlaması ve plak arasında anlamlı korelasyon saptandığını belirtmişlerdir (113). Vicenzini ve ark. yaptığı bir çalışmada İMK ile yaş arasında kuvvetli pozitif derecede doğrusal bir ilişki saptamışlardır (114). Tekkesin ve arkadaşlarının yaptığı Aortokoroner bypass greft cerrahisinden sonra postoperatif atriyal fibrilasyonu tahmin etmek için monosit/HDL oranının kullanılması çalışmasında ortalama yaş 60,1 olarak belirlemiş ve bu oranın istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu belirtmiştir (115). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 41,7±8,6 yıldır. Çalışma grubumuzda Grup 2'nin yaş ortalaması daha yüksekti. Yaş ile İMK arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Ayrıca yaş faktörünün tek başına İMK kalınlaşma olasılığının anlamlı düzeyde artırdığı saptandı.

Turgut ve ark. İMK'yı değerlendirdikleri hastaların %44'ünün erkek olduğunu, cinsiyet ile gensini skorlaması arasında anlamlı korelasyon saptandığını bildirmiştir (113). Vicenzini ve ark. yaptıkları bir çalışmada erkeklerde İMK'nin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (114). Anagnostis ve ark. yaptıkları çalışmada kadın hastaların HDL düzeyinin hem menapoz öncesi, hemde menapoz sonrası yüksek olarak bulmuştur (116). Çalışmamızda ise cinsiyet ve İMK arasında ilişki saptanmadı.

Zehir ve ark. Monosit/HDL oranının, ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde enfarktla ilişkili arterin oklüzyonu ile ilişkisini araştıran çalışmasında, arter tıkanıklığı varlığı ve sigara içimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirtmiştir (117). Tekkesin ve ark. monosit/HDL oranının AF varlığı ile ilişkisinde sigaranın

anlamsız bir faktör olduğunu ifade etmiştir (115). Kızıltunç ve ark. yaptığı bir çalışmada HT, DM, hiperlipidemi, ileri yaş ve sigara içiciliğinin yüksek gensini skorlaması ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (118). Çalışmamızda sigara içen hastaların İMK'ları sayısal olarak yüksek çıkmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sigara içen bireylerde başta ateroskleroz olmak üzere birçok komorbid patoloji sıklığının arttığı, artan bu komorbid hastalıklarında ateroskleroz üzerinde İMK artışına yol açtığı kanısındayız. Yine artan bu risk faktörünün monosit düzeyi üzerinden kronik olarak endotel duvarında yıkıma yol açtığı ve bu durumun klinik yansımaları olarak monosit artışına yol açtığı kanaatindeyiz. Farkın anlamlı olmamasının en büyük sebebi hastaların genç popülasyon seçilmiş olması ve çalışmamızdaki hasta sayısının az olması olduğunu düşünüyoruz ve daha geniş popülasyonlarla yapılacak çalışmalarda farklı sonuçların alınabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde henüz Monosit/HDL oranının karotis İMK düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmaya rastlamadık. Monosit/HDL arasındaki oranın, akut koroner sendromlarda öngörü değeri olduğu, yüksek trombüs yükünü gösterdiği ve AMI sonrası yeniden restenoz gelişimi (stentli veya stensiz) ile ilişkisi olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (119-124). Yapılan çalışmalarda bir dönem takip edilen hastaların, karotis arter İMK artışı ile KAH riskinin arttığı bildirilmiştir (125, 126). Monosit/HDL oranının kronik böbrek yetmezliği hastalarında artmış kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız bir tahmin ettirici, kardiyovasküler mortalite içinse kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (127). Kundi ve ark. yaptıkları çalışmada stabil hastalarda Monosit/HDL oranının aterosklerozun bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (128). Çocukluk çağında hiperkolesterolemide HT gibi aterosklerotik risk faktörleri bulunan erişkinlerde yapılan karotis ultrasonografisinde karotis İMK'larında anlamlı bir artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (129). Salonen ve ark. İMK'da 0.1 mm'lik artışların KAH riskini %11 arttırdığını ve maksimum İMK'nın AMI için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (130). Kızıltunç ve ark. yaptığı bir çalışmada Monosit/HDL oranı ile Gensini skoruyla elde edilen ateroskleroz yaygınlığı arasında korelasyon olduğu ancak bu korelasyonun zayıf olduğunu belirtmiştir (118). Bunun yanında primer perkütan girişim ile koroner stent implantasyonu yapılan hastalarda Monosit/HDL oranının stent trombozu ile

yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (120). Canpolat ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise atrial fibrilasyon nedeniyle kiryo ablasyon yapılan hastalarda başlangıçta yüksek monosit HDL oranına sahip olmanın tekrar AF gelişimi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (131). Alsancak ve ark. yaptığı bir çalışmada Monosit /HDL oranının koroner ateroskleroz arasında ilişki olmadığını belirtmiştir (132). Çağlı ve ark. çalışmalarında aort anevrizması ve Monosit/HDL oranı arasında ilişki olduğunu ifade etmiştir (133). Çalışmamızda Monosit/HDL oranı Grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulundu. Karotis İMK ve Monosit/HDL oranı arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Ayrıca Monosit/HDL oranının tek başına İMK kalınlaşma olasılığını anlamlı düzeyde artırdığı saptandı.. Bu durum ateroskleroza bağlı ortaya çıkan nöromediatörlerin yol açtığı inflamasyona bağlı gelişmiş olabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak koroner arter hastalığı öyküsü olmayan genç yetişkin popülasyonda İMK kalınlığı için, Monosit/HDL oranının prediktör olması subklinik aterosklerotik sürecin önemli bir göstergesi olabilir. Çalışmamızın klinik ateroskleroz ile ilişkisinin değerlendirildiği daha ileri yaş gruplarında ve daha geniş serilerle yapılacak çalışmalarla desteklenmesinin gerektiği kanısındayız.



KAYNAKLAR

1. Yılmaz MS. Koroner arter hastalığı ciddiyeti ve yaygınlığı ile karotis arter intima-media kalınlığı ve brakial arter endotel fonksiyonu arasındaki ilişki. İstanbul 2004.
2. Kanters SDJM, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997;28(3):665-71.
3. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(22):1371-5.
4. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular Health study. The CHS Collaborative research group. *Stroke* 1992;23(12):1752-60.
5. Nishino M, Sueyoshi K, Yasuno M, Yamada Y, Abe H, Hori M, et al. Risk factors for carotid atherosclerosis and silent cerebral infarction in patients with coronary heart disease. *Angiology*. 1993;44(6):432-40.
6. Geroulakos G, O'gorman D, Nicolaides A, Sheridan D, Elkeles R, Shaper A. Carotid intima-media thickness: correlation with the British Regional Heart Study risk score. *Journal of internal medicine*. 1994;235(5):431-3.
7. Tetik SS, Tanrıverdi B. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2017;21(1):1-9.
8. Alpsoy S, Akyüz A, Akkoyun DC, Nalbantoglu B, Topcu B, Donma MM. Çocuklarda Obezitenin Endotel Fonksiyonu ve Subklinik Ateroskleroz Üzerine Etkisi. *EJGM*. 2014;11(3):141-7.
9. Zhmurov ÇS. Aterosklerozda Mirna-126 Sinyal Yolağı Molekülleri İle İlişkili Anjiyogenik Mekanizmaların Araştırılması (Doktora tezi). : İstanbul 2016.

10. Sowinski KM, American College of Clinical Pharmacy 2000 Annual Meeting, California 2000
11. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(3):631-8.
12. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288(5789):373-6.
13. Gimbrone MA, Kume N, Cybulsky MI. Vascular endothelium dysfunction and the pathogenesis of atherosclerosis. In: Weber PC, Leaf A, eds. *Atherosclerosis Reviews*. New York: Reaven Press; 1993.
14. Gimbrone MA. Vascular endothelium in health and disease. In: Haber E, ed. *Molecular Cardiovascular Medicine*. New York: Scientific American Medicine; 1995:67-70.
15. Abu-Soud HM, Feldman PL, Clark P, Stuehr DJ. Electron transfer in the nitric oxide synthases. Characterization of l-arginine analogs that block heme iron reduction. *J Biol Chem* 1994;269:32318-26.
16. Shesely EG, Maeda N, Kim HS, Desai KM, Krege JH, Laubach VE, et al. Elevated blood pressures in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13176-81.
17. Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 1995;377(6546):239-42.
18. Rees DD, Palmer RM, Schulz R, Hodson HF, Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 1990;101:746-52.
19. Naruse K, Shimizu K, Muramatsu M, Toki Y, Miyazaki Y, Okumura K, et al. Long-term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the

hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. PGH2 does not contribute to impaired endothelium-dependent relaxation. *Arterioscler Thromb*1994;14:746–52.

20. Katsuki S, Arnold W, Mittal C, Murad F. Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine. *J Cyclic Nucleotide Res* 1977;3(1):23-35.

21. Hennen JK, Diamond J. Effect of NO donors on protein phosphorylation in intact vascular and nonvascular smooth muscles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:1565–80.

22. Moncada S, Vane JR. The role of prostacyclin in vascular tissue. *Fed Proc* 1979;38: 66–71.

23. Godecke A, Ziegler M, Ding Z, Schrader J. Endothelial dysfunction of coronary resistance vessels in apoE^{-/-} mice involves NO but not prostacyclin-dependent mechanisms. *Cardiovasc Res.* 2002;53(1):253-62.

24. Blanco-Rivero J, Cachofeiro V, Lahera V, Aras-Lopez R, Marquez-Rodas I, et al. Participation of prostacyclin in endothelial dysfunction induced by aldosterone in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension*2005;46(1):107-12.

25. Johnson DL, Hisel TM, Phillips BB. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on blood pressure. *Ann Pharmacother* 2003;37(3):442-6.

26. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 1988;93(3):515-24.

27. Brandes RP, Schmitz-Winnenthal FH, Félétou M, Gödecke A, Huang PL, Vanhoutte PM, et al. An endothelium-derived hyperpolarizing factor distinct from NO and prostacyclin is a major endothelium-dependent vasodilator in resistance vessels of wild-type and endothelial NO synthase knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(17): 9747-52.

28. Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: Where are we now? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26(6):1215–25.
29. Félétou M. Calcium-activated potassium channels and endothelial dysfunction: Therapeutic options? *Br J Pharmacol.* 2009;156(4):545-62.
30. Nagao T, Vanhoutte PM. Characterization of endothelium-dependent relaxations resistant to nitro-l-arginine in the porcine coronary artery. *Br J Pharmacol* 1992;107: 1102–7.
31. Vanhoutte PM, Tang EH. Endothelium-dependent contractions: When a good guy turns bad! *J Physiol* 2008;586:5295–304.
32. Vanhoutte PM. Say NO to ET. *J Auton Nerv Syst* 2000;81:271–7.
33. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411–5.
34. Spiers JP, Kelso EJ, Siah WF, Edge G, Song G, McDermott BJ, et al. Alterations in vascular matrix metalloproteinase due to ageing and chronic hypertension: Effects of endothelin receptor blockade. *J Hypertens* 2005;23:1717–24.
35. Chmielewski PP, Strzelec B. Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: a review. *Folia Morphologica.* 2017;Ekim 24 (baskı öncesi).
36. Gültekin N, Ersanli M, Küçükateş E, Üner S. Aterosklerozda immün ve moleküler patogenezi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1996;24:371-8.
37. Yaylalı YT, Küçükaslan M. Endotel disfonksiyonu. *Pam Tıp Derg* 2011;4(3):152-7.

38. Aksöyek A, Tütün U, Ayaz S, Budak AB, Ulus AT. Koroner bypass cerrahisi aday› genç ve yafl› hastalarda hematolojik faktörlerin deę erlendirilmesi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;15(1):18-23.
39. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81(2):491–7.
40. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID,. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828):1111–5.
41. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991;83(2):391–401.
42. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endotheliumdependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(6):1468–74.
43. Ganz P, Creager MA, Fang JC, McConnell MV, Lee RT, Libby P, et al. Pathogenic mechanisms of atherosclerosis: effect of lipid lowering on the biology of atherosclerosis. *Am J Med* 1996; 101(4A): 10–6.
44. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander W, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046–51.
45. Hodgson JM, Marshall JJ. Direct vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation. Mechanisms of acetylcholine effects on coronary flow and arterial diameter in patients with nonstenotic coronary arteries. *Circulation* 1989;79(5):1043–51.

46. Lefroy DC, Crake T, Uren NG, Davies GJ, Maseri A. Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on epicardial coronary artery caliber and coronary blood flow in humans. *Circulation* 1993;88(1):43–54.
47. Calver A, Collier J, Vallance P. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1992;90:(6)2548–54.
48. Nitenberg A, Antony I, Foulst JM. Acetylcholine-induced coronary vasoconstriction in young, heavy smokers with normal coronary angiographic findings. *Am J Med* 1993;95:71–7.
49. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88(Pt-1):2149–55.
50. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996;334(3):150–4.
51. Adams MR, Jessup W, Celermajer DS. Cigarette smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:491–7.
52. Blann AD, McCollum CN. Adverse influence of cigarette smoking on the endothelium. *Thromb Haemost* 1993;70(4): 707–11.
53. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Münzel T, Just H, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996;93(7):1346–53.
54. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Riffiths KA, Celermajer DS. Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Ann Intern Med* 1999;130:578–81.

55. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, et al. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993;43:1017–25.
56. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM. Impaired endothelium-dependent vasodilation in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993;88:2510–26.
57. Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92(2):652–62.
58. Treasure CB, Manoukian SV, Klein JL, Vita JA, Nabel EG, Renwick GH, et al. Epicardial coronary artery responses to acetylcholine are impaired in hypertensive patients. *Circ Res* 1992;71(4):776–81.
59. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Benjamin N, Ritter JM. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1994;330:1036–40.
60. Gardiner HM, Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, et al. Arterial reactivity is significantly impaired in normotensive young adults after successful repair of aortic coarctation in childhood. *Circulation* 1994;89(4):1745–50.
61. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191–6.
62. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(2):471–6.

63. McCrohon JA, Adams MR, McCredie RJ, Robinson J, Pike A, Abbey M, et al. Hormone replacement therapy is associated with improved arterial physiology in healthy post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1996;45(4):435–41.
64. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Walsh BW, Selwyn AP, Ganz P, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994;121(12):936–41.
65. Kushwaha RS. Female sex steroid hormones and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1992;3:167–172.
66. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91(1):308–18.
67. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997;95(5): 1119–21.
68. Woo KS, Chook P, Chan LL, Cheung ASP, Fung WH, Lolin YI, et al. Long-term improvement in homocysteine levels and arterial endothelial function after 1-year folic acid supplementation. *Am J Med* 2002;112:535–9.
69. Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95:1062–71.
70. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332 (8):488–93.
71. Gokce N, Keaney Jr JF, Frei B, Holbrook M, Olesiak Nachariah BJ, et al. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;99:3234–40.

72. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;93: 1107–13.
73. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Riffiths KA, Celermajer DS. Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short-term improvement, but no sustained beneficial effect. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1616–21.
74. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, et al. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991;18:904–10.
75. Murakami T, Mizuno S, Kaku B. Clinical morbidities in subjects with Doppler-evaluated endothelial dysfunction of coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:341.
76. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992;69(8):729-32.
77. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation* 2005;111(2):143-9.
78. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74(6):1399-406.
79. Macioch JE, Katsamakis CD, Robin J, Liebson PR, Meyer PM, Geohas C et al. Effect of contrast enhancement on measurement of carotid artery intimal medial thickness. *Vasc Med* 2004;9(1):7-12.
80. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. On quantifying plaque size and intima-media thickness in carotid and femoral arteries. Comments on results from a prospective ultrasound study in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*

Vasc Biol 1996;16:843-50.

81. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(3 Suppl):II56-65.
82. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett 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(6):483-94.
83. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 1997;96(5):1432-7.
84. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340(1):14-22.
85. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age rangedprospective data from the carotid atherosclerosis progression study (CAPS). *Stroke* 2006;37(1):87-92.
86. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Arch Int Med* 2008;168(12):1333-9.
87. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990;21(11):1567-72.
88. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the risk Symposium, 13th and 15th European stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(1):75-80.

89. O'Leary D, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* 2010;31:1682-9.
90. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Borhani NO, Rautaharju PM, O'leary DH, et al. Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly. Initial findings from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1992;268:1287-91.
91. Bots ML, Hofman A, de Bruyn AM, de Jong PT, Grobbee DE. Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study. *Arterioscler Thromb* 1993;13(1):64-9.
92. Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetic Med* 2006;23(6):609-16.
93. Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA, Karter AJ, O'Leary DH, Haffner SM. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(6):1035-41.
94. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *JAMA* 2003;290(17):2277-83.
95. Kanwar M, Rosman HS, Fozo PK, Fahmy S, Vikraman N, Gardin JM, et al. Usefulness of carotid ultrasound to improve the ability of stress testing to predict coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;99(9):1196-200.
96. Djaberri R, Schuijf JD, Jukema JW, Rabelink TJ, Stokkel MP, Smit JW, et al. Increased carotid intima-media thickness as a predictor of the presence and extent of abnormal myocardial perfusion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010 (2);33:372-4.

97. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation* 1999;100(8):838-42.
98. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004;90(11):1286-90.
99. Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani PM, et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound)findings. *Eur Heart J* 2007;28(17):2094-101.
100. Graner M, Varpula M, Kahri J, Salonen RM, Nyysönen K, Nieminen MS, et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;97(5):624-9.
101. Lekakis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, Stamatelopoulos KS, Cimponeriu A, Protogerou AD, et al. Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005;21:495-501.
102. Kato M, Dote K, Habara S, Takemoto H, Goto K, Nakaoka K. Clinical implications of carotid artery remodeling in acute coronary syndrome: ultrasonographic assessment of positive remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(6):1026-32.
103. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995;26(3):386-91.
104. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for

incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109(9):1089-94.

105. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-67.

106. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128(4):262-9.

107. Baldassarre D, Amato M, Pustina L, Castelnovo S, Sanvito S, Gerosa L, et al. Measurement of carotid artery intimamedia thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2007;191(2):403-8.

108. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(5):1600-7.

109. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of echocardiography carotid intima-media thickness Task Force. Endorsed by the Society for vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):93-111.

110. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention; non-invasive tests of atherosclerosis burden, writing group III. *Circulation* 2000;101:e16.

111. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. Executive Summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American heart association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2010;122:2748-64.

112. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70.
113. Turğut L, Ergün E, Asal N, Yılmaz Ö, Turan A, Koşar U. Koroner Arter Hastalığı ile Karotis İntima-Media Kalınlığı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2013;14(3):140-6.
114. Vicenzini E, Ricciardi MC, Puccinelli F, Altieri M, Vanacore N, Di Piero V, et al. Common Carotid Artery Intima-Media Thickness Determinants in a Population Study. *Journal of ultrasound in medicine*. 2007;26(4):427-32.
115. Tekkesin AI, Hayiroglu MI, Zehir R, Turkkan C, Keskin M, Cinier G, et al. The use of monocyte to HDL ratio to predict postoperative atrial fibrillation after aortocoronary bypass graft surgery. *Northern Clinics of Istanbul*. 2017;4(2):145.
116. Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, Johnston DG, Godsland IF. Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. *Maturitas*. 2015;81(1):62-8.
117. Zehir R, Sarak T, Barutcu S, Şimşek V, Karadeniz M, Kandemir H. Monosit sayısı/yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı, STEMI'de enfarktla ilişkili arterin oklüzyonunu öngörür. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2017;8(3):91-6.
118. Kızıltunç E, Alsancak Y, Sezenöz B, Özkan S, Sivri S, Alsancak AD, et al. Relationship between monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio and angiographic severity and extent of coronary artery disease *Koşuyolu Heart J* 2017;20(1):30-5.
119. Tok D, Turak O, Yayla C, Ozcan F, Tok D, Cagli K. Monocyte to HDL ratio in prediction of BMS restenosis in subjects with stable and unstable angina pectoris. *Biomarkers in medicine*. 2016;10(8):853-60.

120. Cetin EHO, Cetin MS, Canpolat U, Aydin S, Topaloglu S, Aras D, et al. Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomarkers*. 2015;9(10):967-77.
121. Arisoy A, Altunkas F, Karaman K, Karayakali M, Celik A, Ceyhan K, et al. Association of the Monocyte to HDL Cholesterol Ratio With Thrombus Burden in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(8):992-7.
122. Balta S, Celik T, Ozturk C, Kaya MG, Aparci M, Yildirim AO, et al. The relation between monocyte to HDL ratio and no-reflow phenomenon in the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *The American journal of emergency medicine*. 2016;34(8):1542-7.
123. Yilmaz S, Akboga MK, Sen F, Balci KG, Aras D, Temizhan A, et al. Usefulness of the monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio to predict bare metal stent restenosis. *Biomarkers in medicine*. 2016;10(9):959-66.
124. Jadhav UM, Kadam N. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian heart journal*. 2001;53(4):458-62.
125. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1991;11(5):1245-9.
126. Kuller L, Borthani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *American journal of epidemiology*. 1994;139(12):1164-79.
127. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, Kurt YG, Gok M, Cetinkaya H, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *International urology and nephrology*. 2014;46(8):1619-25.

128. Kundi H, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Cetin ZG, Cicek G, et al. Association of monocyte/HDL-C ratio with SYNTAX scores in patients with stable coronary artery disease. *Herz*. 2016;41(6):523-9.
129. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. *Circulation*. 2001;104(23):2815-9.
130. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(3 Suppl):II56-65.
131. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Şahiner L, Kaya EB, Çay S, et al. The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *EP Europace*. 2015;17(12):1807-15.
132. Alsancak Y, Ali S, Sivri S, Biçer H, Sivri HDÇ, Yaşar AS, et al. Does Monocyte To High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Predict Saphenous Vein Graft Patency In Patients With Stable Angina Pectoris?. *Kosuyolu Heart J* 2017;20(1):7-12.
133. Cagli K, Tok D, Turak O, Gunertem E, Yayla C, Lafci G, et al. Monocyte count-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio is associated with abdominal aortic aneurysm size. *Biomarkers in medicine*. 2016;10(10):1039-47.