

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIKLARINDA KALSİYUM SKORU
İLE MTHFR, ACE, FAKTÖR V GEN MUTASYONLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Aytakin AKYILDIZ
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2008**

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIKLARINDA KALSİYUM SKORU
İLE MTHFR, ACE, FAKTÖR V GEN MUTASYONLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Aytakin AKYILDIZ
UZMANLIK TEZİ**

**Yrd. Doç. Dr. Cesur GÜMÜŞ
TEZ DANIŞMANI**

**SİVAS
2008**

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda, TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN.....

ÜYE.....

ÜYE.....

ÜYE.....

ÜYE.....

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2008

DEKAN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar, GRAFİKLER VE RESİMLER LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koroner Arter Anatomisi.....	3
2.2. Koroner Arter Hastalıkları.....	4
2.3. Aterogenez Hipotezleri.....	6
2.3.1. Hasara Cevap Hipotezi.....	6
2.3.2. Monoklonal Hipotez.....	6
2.3.3. Lipid Hipotezi.....	7
2.4. Aterosklerotik Risk Faktörleri.....	7
2.5. Koroner Arter Hastalıklarında Tanı Yöntemleri.....	14
2.6. Koroner Arterlerin Kalsifikasyonu.....	19
2.6.1. Koroner Arter Kalsifikasyonunun ÇKBT İle Tespiti.....	20
2.6.2. Koroner Arter Kalsiyum Skorunun Koroner Hastalıkla İlişkisi...22	
2.6.3. Koroner Arter Kalsifikasyonu ve Darlık İlişkisi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışmanın Şekli.....	27
3.2. Hasta Seçimi.....	27
3.3. ÇKBT Çekim Protokolü.....	27

3.4. Görüntülerin Yorumlanması	28
3.5. DNA İzolasyonu	28
3.6. İstatiksel Değerlendirme	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR	49
EK-1	59
EK-2	60

TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamamda benden yardımlarını esirgemeyen ve olumlu eleştirileri ile yönlendiren Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Cesur GÜMÜŞ'e, Doç. Dr. İbrahim ÖZTOPRAK'a, Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR'e, Dr. Fatih İNCİ ve Dr. Emrah GÜNEY'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Aytekin AKYILDIZ

SİVAS – 2008

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedenidir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının yükseleceğini göstermektedir. Çalışmamızda koroner arter hastalarında, koroner arterde kalsifikasyon varlığı ve kalsifikasyonun şiddeti ile ACE, FV ve MTHFR gen mutasyonları arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Bu çalışmada koroner arter hastalığı tanısı almış 50 hasta ve kontrol grubu olarak semptomu olmayan 50 kişiye ÇKBT ile koroner kalsiyum skorlama yapıldı. Çalışma ve kontrol grubu bireylerde 2cc kan alınarak PCR yöntemi ile gen izolasyonları yapıldı.

Çalışma grubumuzda Koroner Arter Kalsiyum Skoru (KAKS) değerleri ortalaması 211.3 ± 416.0 'dır. En düşük değer 0 en yüksek değer 2021'dir. KAKS Persantil değerleri çalışma grubunda en düşük değer 0, en yüksek değer 100 olup ortalaması 31.03 ± 34.4 'dir. Kontrol grubunda KAKS ve persantil değerleri 0'dır.

Gen analizinde, çalışma grubunda FVLeiden için 6 hastada heterozigot, FVR2, için 13 hastada heterozigot, MTHFRC677T için 9 hastada homozigot 19 hastada heterozigot, MTHFRA1298C için 6 hastada homozigot 23 hastada heterozigot mutasyon saptandı. Kontrol grubunda ise FVR2 için 9 kişide heterozigot, MTHFRC677T için 5 kişide homozigot 20 kişide heterozigot, MTHFRA1298C için 2 kişide homozigot 23 kişide heterozigot mutasyon saptandı. ACE geni için hasta grubunda 5 kişide I / I, 27 kişide I / D, 18 kişide D / D. kontrol grubunda ise 7 kişide I / I, 31 kişide I / D, 12 kişide D / D gen polimorfizmi saptandı.

İstatiksel olarak kalsiyum skoru 0 ve üzerinde olanlar ile kalsiyum skoru 0 olan kontrol grubu arasında MTHFR, FaktörV ve ACE genlerinin mutasyonları arasında ilişki saptanmadı.

SUMMARY

Cardiovascular diseases are the major reasons of the mortality and morbidity worldwide. Studies show that the death ratio because of the cardiovascular diseases will increase in all around the world. In our study, we investigated the relation between the existence and severity of coronary arteries calcifications and the mutations in ACE, FV and MTHFR genes in patients with coronary artery diseases.

In present study, physician-diagnosed 50 patients and 50 asymptomatic participants as control group were coronary calcium scored with EBCT. The gene isolations by PCR were made with 2cc blood of the participants of study and control group.

The Coronary Artery Calcium Score (CACS) is approximately 211.3 ± 416.0 where the lowest value is 0 and the highest is 2021, in study group. CACS percentile values in study group is approximately 31.03 ± 34.4 with the lowest value is 0 and the highest is 100. CACS and percentile values in control group is 0.

In study group, gene analysis established that 6 patients had heterozygote mutations for FV Leiden, 13 patients had heterozygote mutations for FVR2, 9 patients had homozygote and 19 patients had heterozygote mutations for MTHFR C677T, 6 patients had homozygote and 23 patients had heterozygote mutations for MTHFR A1298C. But in control group, it has been established that 9 participants had heterozygote mutations for FVR2, 5 participants had homozygote and 20 participants had heterozygote mutations for MTHFR C677T, 2 participants had homozygote 23 participants had heterozygote mutations for MTHFR A1298C. In study group, it has been established that 5 patients had I/I, 27 patients had I/D, 18 patients had D/D polymorphisms for ACE gene while in control group 7 participants had I/I, 31 participants had I/D and 12 participants had D/D polymorphisms.

A relation between the group with calcium score 0 and above 0 and the control group with nonnegative calcium score was not observed statically about MTHFR, Factor V and ACE gene mutations.

SİMGELER VE KISALTMALAR

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

DM: Diabetes Mellitus

SKA: Selektif Koroner Anjiyografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

EBBT: Elektron Beam Bilgisayarlı Tomografi

ÇKBT: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi

RNG: Radyonüklid Görüntüleme

LMCA: Sol Ana Koroner Arter

LAD: Sol Anterior Desendan Arter

CX: Sirkumfleks Koroner Arter

RCA: Sağ Koroner Arter

KVH: Kardiovasküler Hastalıklar

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı III.Yetişkin Tedavi Paneli

DNA: Deoksiribonükleik Asit

Rh Faktörü: Rhesus Faktörü

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

MI: Miyokard İnfarktüsü

KAH: Koroner Arter Hastalığı

EKG: Elektrokardiyografi

KKS: Koroner Kalsiyum Skarlama

HÜ: Hansfield Ünit

AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti

EDTA:

ml: Mililitre

mm: Milimetre

cm: Santimetre

mA: Miliamper

Kv: Kilovolt

sn: Saniye

dk: Dakika

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

DNAT: Sodyum Hidroksit İçerikli Bir Denatürasyon Solüsyonu

NBT: Nitro Blue Tetrazolium

BCIP: 5-Bromo-4-Kloro-3-İndolil Fosfat

SPSS: Statical Package For Social Science

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

HT: Hiper Tansiyon

LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein İçeren Kolesterol

HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein İçeren Kolesterol

VLDL-K: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein İçeren Kolesterol

SKOR: Aguston Skoru

PERS: Aguston Skoru Pörsantil Değeri

FV Leiden: FaktörV Leiden Geni

FV R2: FaktörV R2 Geni

MTHFR C677T: Metilentetrahidrofoladredüktaz C677T Geni

MTHFR A1298C: Metilentetrahidrofoladredüktaz A1298C Geni

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

E: Erkek

K: Kadın

N: Normal

n: Birey Sayısı

Ht: Heterozigot

Hm: Homozigot

I/I: İnsersiyon /İnsersiyon

I/D: İnsersiyon/ Delesyon

D/D: Delesyon / Delesyon

p Değeri: t testi ya da iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Ki-kare testi

APCR: Aktive Protein-C Resistansı

EDTA: Etilendiamintetraasetikası

TABLOLAR, GRAFİKLER VE RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1: Sağ ve Sol Ana Koroner Arter ve Dalları	3
Resim 2.2: a'da ÇKBT'de b'de ise şematik çizimde sol anterior desendan arterde lipid içeriği yüksek (30 HÜ), fibröz (80 HÜ) ve kalsifiye aterom plağı (500 HÜ) ile stentte % 50 luminal stenoza neden olan 30 HÜ dansiteye sahip lezyon görüntülenmiştir.	18
Tablo 2.1: AHA(Amerikan Kalp Cemiyeti) tarafından yapılan plak morfolojileri ve ortalama BT dansiteleri.....	19
Resim 2.3: Koroner arterler periarteriyel yağa göre hiperdens görünümde.	21
Grafik 2.1: Asemptomatik 3911 erkek olgunun yaş ve total kalsiyum skoruna göre elde edilmiş persentil grafiği.	23
Tablo 2.2: 5433 Erkeklerde Yaşa Göre Kalsiyum Skoru Normogramı	23
Tablo 2.3: 4297 Kadında Yaşa Göre Kalsiyum Skoru Normogramı	23
Tablo 2 4: Koroner Arter Kalsiyum Skorlamasının Klinik Olarak Yorumlanması ...	25
Tablo 4.1: Olguların Yaşları, Cinsiyetleri, KAKS Değerleri, Persentil Değerleri, Hipertansiyon, Sigara İçiciliği, AKŞ, LDL-Kolesterol, ve Gen Mutasyonları.	32
Tablo 4.2: Araştırma ve Kontrol Gruplarının Glukoz, Hipertansiyon ve Kolesterol Yönünden Karşılaştırılması.....	35
Resim 4.1a.....	37
Resim 4.1b	38
Tablo 4.3: ACE,MTHFR, FVgen Mutasyonlarının Araştırma ve Kontrol Guruplarının Dağılımı.....	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedenidir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, % 28,9'dan % 36,3'e yükseleceğini göstermektedir (1).

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de 2.0 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin yurttaşımızın koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. Ülke genelinde yılda 260 bin civarında koroner arter hastalığı meydana gelmekte, bunların derhal fatal cereyan eden 85 bini çıkarılınca, 175 bin nonfatal koroner olaylı hasta tedaviye aday kalmaktadır. Bunların da dahil olduğu 2 milyon koroner hastadan yaklaşık 75–80 bini ilaveten hayatını yitirmektedir. Böylece toplam koroner hastası halen yılda 90–100 bin kadar artmaktadır (2).

Koroner arter hastalıkları için dislipidemi, HT, DM, sigara, yaş, sedanter yaşam, belirli genetik mutasyonlar (ACE, FV, MTHFR) gibi tanımlanmış majör ve minör risk faktörleri olmakla birlikte bir çok genetik ve çevresel faktörün kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Koroner arterlerde kalsifik depozitler koroner arter aterom plağı ile ilişkili olup aterosklerozun kesin bir göstergesidir. Klinik ve histopatolojik çalışmalar aterosklerotik koroner damar hastalığının şiddeti ile koroner kalsiyum skoru arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedir(3). Epidemiyolojik çalışmalar yardımıyla gelişmekte olan koroner hastalık olasılığı ile ateroskleroz arasında ilişki olduğu ispatlanmıştır. Bu nedenle koroner kalsiyum skoru kardiyovasküler hastalık riskini önceden belirlemede önemli bilgiler vermektedir(3).

Günümüzde koroner arter stenozu tesbitinde selektif koroner anjiyografi (SKA) altın standart kabul edilmektedir. Son yıllarda daha kolay uygulanabilir ve düşük risk taşıyan noninvaziv yöntemler için yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Alternatif görüntüleme yöntemleri; Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG), Elektron Beam Bilgisayarlı Tomografi (EBBT) ve Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi(ÇKBT)'dir.

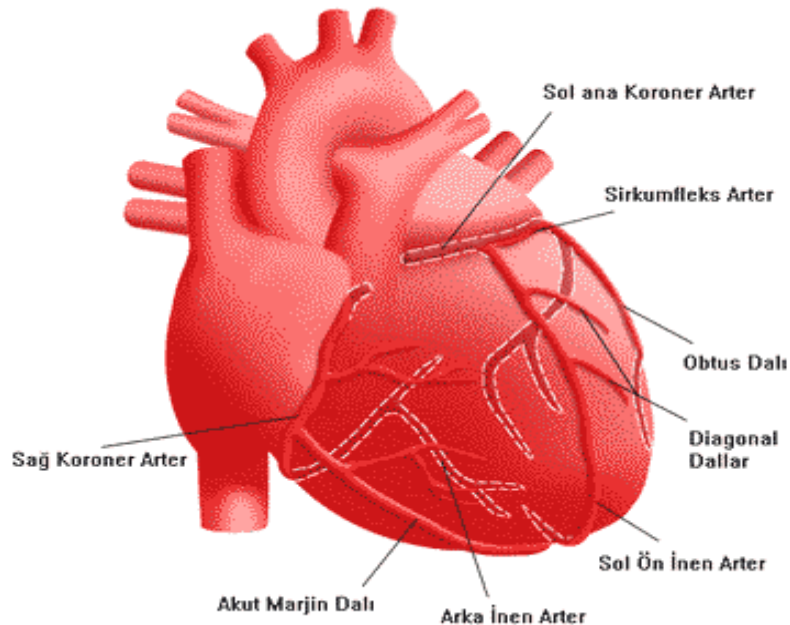
SKA koroner arterlerin lümen morfolojisi hakkında bilgi vermekte olup arter duvarında düzensizliğe neden olan plağın yapısı değerlendirilemez. Bu nedenle ÇKBT ile koroner arter duvar patolojilerinin özellikleri üzerinde çalışmalara ağırlık vermeye başlanılmıştır.

Biz çalışmamızda koroner arter hastalarında, koroner arterde kalsifikasyon varlığı ve kalsifikasyonun şiddeti ile ACE, FV ve MTHFR gen mutasyonları arasındaki ilişkiyi araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Anatomisi

Koroner arterler, aorta ile miyokard içindeki kapiller yatak arasındaki **damarlardır**. Sağ ve sol iki büyük koroner arter vardır. Sağ ve sol koroner arterler karşılıklı aort kapak lifletlerinin arkasından çıkarlar. Orifisleri sık olarak valsalva sinüsünün üst 1/3 'ündedir. Aortik kapağın oblik yerleşiminden dolayı sol koroner arterin orifisi daha yukarıda ve arkadadır.



Resim 2.1: Sağ ve Sol Ana Koroner Arter ve Dalları

Sol ana koroner arter (LMCA): Aortanın sol koroner sinüsü içindeki bir ostiumdan çıkar. Pulmoner arter ile sol atrium arasından ilerler ve dallara ayrılır. LCA arter uzunluğu birkaç mm. ile birkaç cm. arasında değişen kısa bir damardır; çapı, 3-6 mm kadardır. Sol anterior desendan(LAD) arter ve sirkumfleks(CX) dallarına ayrılır.

Sirkumfleks koroner arter (Cx): Sol koroner arterden çıkar, atrioventriküler oluk boyunca sol atrial apendiks altına doğru uzanır. Seyri boyunca sol ventriküle

çeşitli yan dallar verir. Sirkumfleks arter dalları birinci marjinal, ikinci marjinal gibi isimler alır

Sağ koroner arter (RCA): Sağ koroner arter, valsalva sinüsünün sağ ön kısmından çıktıktan sonra atrioventriküler alan boyunca aşağı doğru epikardial yağ dokusu içinde seyreder. Sinoatrial düğümüne giden arter sağ koroner arterin ilk 2 santimlik segmentinden çıkar. İnsanların %90'ında atrioventriküler sulkustan posterior interventriküler sulkusa doğru uzanır ve anjiyografik olarak sol anterior oblik pozisyonda 'c' şeklinde görülür.

2.2. Koroner Arter Hastalıkları

Koroner, serebral, aort ve periferik damar hastalıkları ayrı bilim dallarını ilgilendiren hastalıklar gibi gözükse de etyopatogenezleri, risk faktörleri, tedavi yaklaşımları ve bir birleriyle olan yakın ilişkileri göz önüne alındığında günümüzde kardiyovasküler hastalıklar (KVH) adı altında ortak olarak değerlendirilmektedir. 1999 dünya sağlık örgütü verilerine göre 20.yüzyılın başlarında bütün dünyadaki ölümlerin ancak %10 kadarı KVH nedeniyle olurken 2020 yılında mortalite ve morbidite nedenlerinde KVH'ların birinci sırayı alacağı tahmin edilmektedir. Dünyada en az üç ölümden biri KVH sebebiyle olacaktır (4,5).

Ateroskleroz

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda ölüm ve sakatlığın en önemli nedenidir. Daha da ötesi, genel tahminlere göre -erken ölüm ve sakatlık oranı sağlıklı kişilerden çıkarıldığında- 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle aterosklerozis, toplam hastalık yükünün en önemli sebebi olmaya devam edecektir (6). 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütünün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır. Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır, aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz alta yatan en sık nedenlerdir (7).

Arteriyoskleroz, arterlerde kalınlaşma ve esneklik kaybına yol açan üç damar hastalığı için kullanılan genel terimdir (8, 9):

1. En önemli tip, sıklıkla santralde lipidden zengin çekirdek içeren intimal yağlı fibröz plak formasyonu ile karakterli aterosklerozisidir.

2. İkinci morfolojik form, müküler arterlerin mediyasında kalsifikasyonla karakterli Mönckeberg'in mediyal kalsifik sklerozisidir. Genellikle 50 yaşın üstündeki kişilerde orta çaplı müküler arterlerde rastlanır. Lezyonlar damar lümenine etki etmediği için mediyal kalsifik skleroz, büyük oranda sadece anatomik bir ilgi konusudur.

3. Üçüncü tip, küçük arter ve arteriyollerin hastalığıdır (arteriyosklerozis). Küçük damar sklerozisi en sık hipertansiyon ve diyabetes mellitus ile birlikte dir. Hyalen ve hiperplastik olmak üzere iki anatomik varyantı vardır.

Aterosklerozun belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğu, eskiden düşünüldüğü gibi kaçınılmaz dejeneratif bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır (10).

Ateroskleroz, aorta, karotisler, koroner arterler ve serebral arterler dahil olmak üzere orta-büyük arterlerde görülen bir intima hastalığıdır. Bu boyutlardaki bazı arter sistemleri ateroskleroza karşı çok duyarlı iken (örneğin koroner arterler), Arteria thorasica interna gibi bazı arterler ateroskleroza dirençlidir. Sözkonusu direnç farklılığının sebebi bilinmemektedir.

Aterosklerozun önemli bir özelliğide yaygın değil fokal bir hastalık olmasıdır. Koroner arterler kesit kesit incelendiğinde aterosklerozun bölgesel niteliği daha da iyi anlaşılmaktadır; damarın bir bölümü anormal iken başka bir kısmı normal olabilir (11).

Aterosklerozun tüm bulguları darlıktan tıkaçıcı hastalığa uzanan bir sonuç değildir. Aortada bu hastalığın bulguları olarak ektazi ve anevrizma gelişimi sık görülen örneklerdir (6).

Aterosklerozis genellikle uzun süren sessiz dönem sonrası klinik bulgu vermeye başlamaktadır. Hastalık erken çocukluk döneminde başlar ve dekadlar boyunca yavaş yavaş ilerler (8, 6, 12).

2.3. Aterogenez Hipotezleri

Aterosklerozun nedeninin keşfedilmesi için, muazzam çabalar sarfedilmiş ve patogenezi için pek çok hipotez öne sürülmüştür. Son yıllarda üzerinde durulan ve en yaygın kabul gören hipotez, hasara karşı cevap hipotezidir (8, 13).

2.3.1. Hasara Cevap Hipotezi

Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara cevap hipotezinin köşe noktasıdır (8). Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ile enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir (13).

Hasara cevap hipotezinin temelinde aşağıdaki özellikler vardır (8):

1. Endotel geçirgenliğinde artış veya diğer endotel fonksiyon bozukluğu bulguları ile sonuçlanan genellikle hafif, fokal, kronik endotel hasarı alanları oluşması.
2. Esas olarak yüksek kolesterol içerikli LDL veya modifiye LDL ve aynı zamanda VLDL'ler olmak üzere lipoproteinlerin damar duvarı içine doğru sızmasının artması.
3. Bu hasarlanma odaklarında endotel hücreleri, monosit / makrofajlar, T lenfositleri ve intima ya da medyanın düz kas hücrelerini içeren bir dizi hücresel etkileşimlerin olması.
4. Ekstraselüler matriks oluşumu ile birlikte intimadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu.

2.3.2. Monoklonal Hipotez

Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon içindeki bütün hücrelerin kaynağı tek bir kas hücresidir. Virüsler, kimyasal ajanlar ve diğer mitojenlerin etkisi ile gelişen

hücre transformasyonundan oluşan benign neoplaziler aterosklerotik lezyonu oluşturmaktadırlar (12).

2.3.3. Lipid Hipotezi

Kronik hiperkolesterolemi endotel hücre membranında kolesterol moleküllerinin sayısını artırarak endotel hasarına neden olabilir. Endotelial plazma membranında kolesterol / fosfolipid oranı yükseldiği zaman membran viskozitesi artar. Daha visköz ve daha rijit olan endotelial yüzey, akım değişikliklerinin neden olduğu strese karşı koyamaz. Bu da endotel hücrelerinin birbirinden ayrılmasına, retraksiyonlarına neden olur. Hiperkolesterolemi ayrıca monosit- endotel adezyonunda da değişikliğe yolaçabilir (12).

2.4. Aterosklerotik Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir.

Yirminci yüzyılın ilk yarısında hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ve klinik gözlemler, hiperkolesterolemi gibi bazı değişkenleri, arterosklerotik olaylarla, risk faktörü bazında ilişkilendirmişlerdir. İnsanlardaki risk faktörlerinin araştırılmasına ilişkin sistematik çalışmalar, yaklaşık olarak yüzyılın ortalarında başlamıştır. Prospektif, halk tabanlı ‘‘Framingham Kalp Çalışmaları’’, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diğer faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır. Gözleme dayanan benzer çalışmalar ABD’de gerçekleştirilmiştir ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri kavramını desteklemiştir(12).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı’nın (NCEP) 2001’de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), koroner arter hastalığı risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (14):

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (14):

1. Lipid risk faktörleri: (LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü,

Aterojenik dislipidemi)

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

a. Hipertansiyon

b. Sigara içiyor olmak

c. Diyabetes Mellitus

d. Fazla kiloluluk/Obezite

e. Fiziksel inaktivite

f. Aterojenik diyet

g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

a. Yaş

b. Erkek cinsiyeti

c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

d.Genetik faktörler

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III)(14):

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)

2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

3. Sigara içiyor olmak

4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)

5. Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dl)

6. Yüksek LDL kolseterol (LDL \geq 130 mg/dl)

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır).

*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

Aşağıda ise Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzunda yer alan koroner kalp hastalığı risk faktörlerini görmekteyiz (15):

1. Yaş (erkeklerde \geq 45, kadınlarda \geq 55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (kan basıncı \geq 140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol \geq 200 mg/dl, LDL-kolesterol \geq 130 mg/dl)
6. Düşük HDL-kolesterol değeri (<40 mg/dl)
7. Diabetes mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

Lipid Risk Faktörleri

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. (14).

a) Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL):

Laboratuar hayvanları üzerinde yapılmış birçok çalışma serum LDL ve bununla ilgili lipoprotein seviyelerinin yükseltilmesinin aterogenezi başlattığı ve bu prosesi devam ettirdiğini işaret etmektedir (16).

b) HDL Kolesterol Düşüklüğü:

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile, daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir (17, 18). Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerli olup, koroner kalp hastalarında da asemptomatik kişiler kadar güçlüdür (13). Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır (19).

Koroner kalp hastalığı için düşük (40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır (14).

c) Trigliseridler:

Trigliseridlerle koroner arter hastalığı ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir (20). Ayrıca, hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur (21).

Fiziksel İnaktivite

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur (22).

Aterojenik Diyet

Aterojenik diyet ve fiziksel aktivite azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenabilir nedenleri olarak düşünülebilir (23). Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (24, 25). Buna karşılık, yüksek

Yaş ve Cinsiyet

Koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir (7). Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen koroner kalp hastalığından ölüm oranı ile belirlenen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda, her dakadda artar.

Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar myokard infarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır (8). Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (12).

Ailesel Predispozisyon

35'in üzerinde vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışmada, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder (26). Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır (7,12).

Genetik Faktörler

Yapılan çalışmalarda, kardiovasküler hastalıkların ortaya çıkışında bireyler arası farklılıklara neden olan genetik faktörler incelenmiştir. Bilinen risk faktörlerinin kalıtsallığı 30-50% arasında bir degerdedir. Gelecekte bireylerin, kardiovasküler hastalık riskini tahmin etmek için 20.000-25.000 genin bilgisini kullanarak kisilerin kardiovasküler hastalık riskini tahmin etmek mümkün olacaktır (27).

Polimorfizm

Tek yumurta ikizleri hariç tüm insanlar, DNA' larının içerdiği genetik bilgilerinde küçük fakat önemli farklılıklar taşırlar ki bu farklılıklar herbir bireyi "eşsiz" kılar. Eğer bu varyasyonlar Akdeniz anemisi, ya da fenilketonüri hastalıklarında olduğu gibi doğrudan bir hastalığa yol açıyorsa buna "mutasyon" denir. Mutasyonlar, toplumun %1'inden daha nadir görülen genetik değişikliklerdir. Eğer bir varyasyon toplumun %1'inden daha çoğunda görülüyorsa ve bireyler arasında bir fiziksel farklılık, hastalıklara yatkınlık veya direnç açısından bir farklılık yaratıyorsa buna "polimorfizm" denir. Bir genin değişik biçimlerine alel denir. Kromozomda bulunan genler alel denilen genlerden oluşmuş çiftler halinde bulunur. Polimorfizmler doğrudan hastalıklara yol açmazlar. DNA dizilimindeki farklılıkların bir sonucudur.. DNA analizlerine oranla, değişik proteinler üzerindeki çalışmalar daha çok bilgi vericidir. Çünkü polimorfik alellerin ürünü olan proteinler, farklı

fenotipleri ortaya koymaktadır. Bu nedenle, çevre ile birey arasındaki ilişkiyi, genetik çeşitliliğin nasıl etkilendiğini bize açıklayan proteinlerdeki bu değişimlerdir. İnsan ABO kan grupları, Rh faktörü ve majör doku uygunluk antijenleri birer polimorfizm örnekleridir. (28)

a) MTHFR gen polimorfizmleri ve kardiyovasküler hastalıklar

Homosistein metabolizması için MTHFR enzimi anahtar rol oynamaktadır. Enzimin çok az eksikliği şiddetli hiperhomosistemiye neden olabilmektedir. Vitamin B12 veya folat eksikliği de hiperhomosistemiye yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalar hastaların birçoğunda hiperhomosisteinin miras bırakıldığı gösterilse bile hiperhomosisteinemi ve venöz tromboza neden olan gen bozuklukları arasındaki ilişkinin doğrudan ve kesin kanıtı bulunmamaktadır. Son on yıl içerisinde yapılan çalışmalarla orta şiddetli hiperhomosisteinemi, tromboz için risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (29). Şiddetli hiperhomosistemi ile birlikte olan MTHFR eksikliğinin nörolojik anormallikler, ateroskleroz ve tromboza neden olduğuna yönelik çalışmalar da bulunmaktadır. MTHFR'ın ciddi olarak eksikliği olan hastalarda fibroblastlar çalışılırken enzim termolabilitesi 55 °C ye kadar çıkmaktadır. MTHFR eksikliği olan hastalarda MTHFR termolabilitesi 46°C iken kontrollerde bu değer 37°C olarak bulunmuştur. Sonuç olarak MTHFR' nin orta dereceli hiperhomosisteinemi ve ateroskleroz için risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir (30).

b) ACE gen polimorfizmi ve kardiyovasküler hastalıklar

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin kardiyovasküler hastalıkların patogenezindeki rolü bilinmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) anjiyotensin I'den anjiyotensin II'ye dönüşümü ve vazodilatatör etkili bradikininin parçalanmasını sağlar. Anjiyotensin II güçlü bir vazokonstriktör madde olup, hipertrofi uyarıcı etkiye sahiptir. ACE inhibisyonunun sol kalp yetersizliği olan hastalarda mortaliteyi azalttığı, koroner arter hastalığı primer sekonder korumasında etkin olduğu bilinmektedir. Serum ve doku ACE düzeyleri ACE genindeki insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmiyle ilişkilidir. Anjiyotensin II düzeyi homozigot D aleline sahip kişilerde (17. kromozomda bulunan ACE geninin 16.

intronundaki 287 baz çiftinin eksikliği), heterozigot veya homozigot I alelli kişilere göre daha yüksektir. ACE gen polimorfizminin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkileri üzerine çelişkili bildiriler mevcuttur.(31,32).

ACE gen polimorfizminin kalp kitlesi ve sol ventrikül hipertrofisi üzerine etkili olduğu ve D/D genotipine sahip bireylerde daha fazla olduğu genellikle kabul görmektedir. Türk toplumunda bu konuyla ilgili yapılmış Tezcan ve arkadaşlarının (33)esansiyel hipertansiyonlu hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmalarında, sol ventrikül kitlesinin her üç genotip arasında anlamlı farklı bulmamışlardır. Toplumumuzda bu konuda etnik bir farklılık olabileceği gibi, aradaki fark hasta sayısının yetersiz oluşu ve istatistiksel farklılıktan kaynaklanıyor olabilir, çünkü bu çalışmada da D/D ve I/I genotipleri arasında sol ventrikül kitlesinde %14.5 fark bulunmuştur (D/D: $113\pm 37\text{g/m}^2$; I/I: $96\pm 11\text{g/m}^2$). Hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili az sayıda yayında da, D/D genotip ve D alelinin bu konuda rolü olabileceğini düşündürmektedir (33,34).

C) FV Gen Polimorfizmi Ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Koagülasyon faktörlerinin aktivitesi; koroner arter hastalığı için önemli bir risk olup (35,36), dolaşımdaki düzeyleri koagülasyon proteinlerin aktivitesini ve lokal konsantrasyonlarını kesin bir şekilde yansıtmaz, bunun nedeni de bu proteinlerin diyet, egzersiz ve ilaçlardan etkilenbilmesidir (37,38). Protrombin (Faktör II) (G20210A) ve Faktör V (Faktör V Leiden, FVL)'in genetik varyantları venöz tromboz riskinde artış ile ilişkili olarak bulunmuştur (39,40). Yapılan çalışmalarda; AMI için farklı risk faktörlerine sahip popülasyonlarda; KAH için bir genetik predispozisyonun olduğu öne sürülmüştür (41,42). Faktör II geninde (G20210A) ve Faktör V geninde (G1691A); glutamin aminoasidinin arjinin aminoasidi ile yer değiştirmesi sonucu nokta mutasyonlarını içeren genetik anomaliler saptanmıştır.

2.5. Koroner Arter Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

1. Fizik muayene
2. EKG
3. Kardiyak enzimler
4. Egzersiz stres testi
5. Ekokardiografi
6. Nükleer tıp yöntemleri
7. Manyetik Rezonans görüntüleme
8. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
9. Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi, ÇKBT, MRI, RNG ile diğer yöntemlere göre daha kantitatif bulgular elde edilir.

Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile canlılığın tespitinde, klinik olarak çok sayıda güvenilir fizyolojik belirteçlerden yararlanır. Bunlar; bölgesel duvar hareketi indeksi, bölgesel sistolik duvar kalınlaşması ve bölgesel koroner kan akımıdır. Bu üç parametre sadece normal ve normale yakın dokuların tespitinde yardımcı olabilir (43, 44, 45).

Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi periferik bir arterden yerleştirilen kateterin koroner arterin orjinine kadar ilerletilmesi ve kateterin içerisinden verilen radyopak maddelerle x-ray altında koroner arter lümen anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir. Anjiyografide temel amaç; koroner arterleri, yan dallarını ve koroner anomalilerini görüntülemektir. Aynı zamanda koroner arter hastalığı varsa tedavi planına yönelik net anatomik dökümantasyon şarttır. Bunlar: damar dallanmaları, yan dal orjinleri, ciddi lezyon bulunan bölge proksimali ve bazı lezyon karakteristikleri (uzunluk, kenar düzensizliği, kalsiyum, trombus) sayılabilir. Koroner anjiyografi yapılırken tam tıkalı bir damar varlığında başka damarlardan kollateral distal akımın varlığını saptamak için uzun süre sine film alınması önem kazanır. Rutin koroner

anjiografide damarların orjinleri ve majör damarların seyri ile bunların yan dalları, en az iki planda görüntülenmelidir. Koroner arterlerin görüntülenmesi ardından sol ventrikülografi yapılır. (46)

Kardiyak Mr Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), 80'li yılların başlarında geliştirilmiş ileri bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. Bilinen klasik görüntüleme yöntemlerinden (X-ışınları ve ultrases gibi) farklı olarak organların gerçek görünümünü, fizyolojik parametreleri kullanarak görüntüler. İnvazif olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak giderek artan oranlarda geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Kardiyak MR incelemeleri özellikle son yıllarda geliştirilen yazılım ve donanımdaki teknolojik buluşlar ile kardiyak iskeminin de değerlendirilmesinde önem kazanmaktadır. Akut miyokardiyal iskeminin diffüzyon ve perfüzyon görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilebilmesi, kronik infarktta skar dokusunu tanımlayabilmesi, canlı miyokard hakkında somut veriler ortaya koyarak değerlendirme olanağı vermesi bu tetkik yönteminin önemli özellikleri arasındadır. MRG'nin akışkanlığa olan duyarlılığı çerçevesinde elde edilebilen anjiyografik görüntüler ile koroner damarların da görüntülenmesi, tek bir tetkik yöntemi ile morfolojik, fizyolojik, histolojik ve dinamik fonksiyonel değerlendirmelerin yapılabilmesini sağlamakta ve rutin klinik uygulamada en sık karşılaşılan hastalıkların başında görülen kardiyak patolojilerin tanı ve ayırıcı tanısında gittikçe artan bir önem kazanmaktadır (47)

ÇKBT' nin Kardiak Uygulamaları

Elektron Beam Tomografiden sonra çok detektörlü BT cihazlarının üretimi ile bearaber çok hareketli bir organ olan kalbin ve özellikle de koroner arterlerin değerlendirilebilmesi mümkün olmuştur. Kısaca tarihçeye göz atacak olursak 1983'de ilk kardiak kalsiyum görüntülemesi yapılmış ve 1985'de electron beam tomografi ile koroner kalsiyum skorlama çalışmaları başlamış ve günümüze kadar yaygın olarak kullanılmaktadır. 2000 yılında ilk koroner BT anjiyografiye 4 detektörlü cihazlarla başlanmıştır. Ancak 2002 yılından sonra 16 kesit alabilen cihazlarla yaygınlaşmıştır. 2004 yılından itibaren 40 ve 64 kesit alabilen ve bu nedenle

görüntüleme süresini 6-12 saniyeye indiren cihazlarla daha geniş bir hasta yelpazesinde kullanılmaktadır.

Koroner arter hastalığı ve koroner kalsiyum plak ilişkisi

Koroner kalsiyum skorlama (KKS) bir kişinin koroner arter hastalığı riskini noninvazif olarak tahmin etme metodudur. KKS elektron beam tomografi ile birlikte yaygınlaşmış olup on yılı aşkın bir süredir uygulanmaktadır. Çok detektörlü bilgisayarlı tomografilerden önce koroner arterlerin değerlendirilmesinde kullanıldığından bu konu ile ilgili çok geniş seriler bulunmaktadır. Yapılan histopatolojik çalışmalar, damar duvarında biriken kalsiyum miktarı ile toplam aterosklerotik plak yükü arasında doğrusal ilişki olduğunu göstermişlerdir. Koroner kalsiyum kopmuş dejenere plakların yaklaşık %70-80'inde gösterilmiştir (48). Ancak genç hastalarda akut koroner sendroma yol açan kopmuş plaklarda kalsiyum nadirdir. Damar duvarında biriken plağın arter duvarını deforme ederek, lümen daralmaya yol açmadan arter çapını lokal genişletmesi olan arteryel yeniden şekillenmeye (remodelling) yol açan plaklarda da kalsiyum sıktır. Ancak plaktaki kalsifikasyon miktarının durağan veya yırtılabilir plağı ayırtetme özelliği yoktur. Kalsiyum miktarı ne kadar fazla ise aterosklerotik aktivite de o kadar fazladır (49,50). Yapılan çalışmalar plağın kalsifiye bileşeninin buzdağının ucu olduğunu ve toplam plak yükünün 1/5'ini temsil ettiğini göstermektedir. Bu nedenle koroner arterlerdeki kalsifiye plak miktarı ile yırtılabilir (yumuşak) plak ile doğrudan ilişki vardır

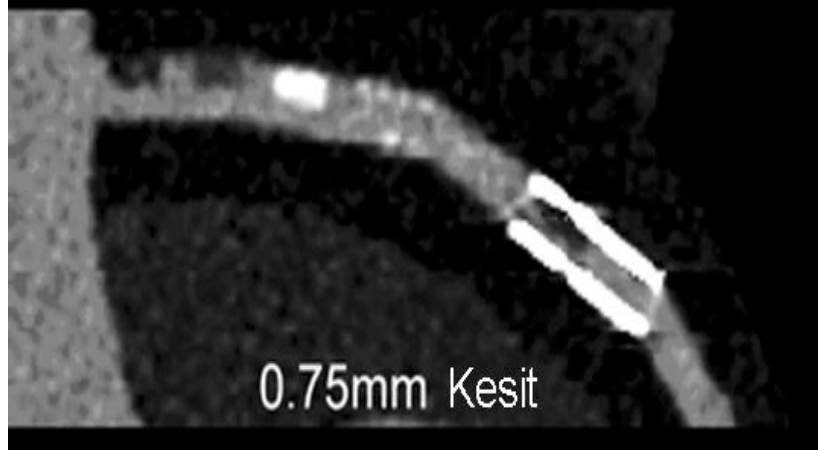
Aterosklerotik Plak Morfolojisi Ve ÇKBT

Yağlı çizgiler aterosklerozun başlangıç lezyonudur ve primer olarak monositlerden gelen lipid dolu köpük hücreleri denilen hücre topluluğundan ibarettir. Bu lezyonların ilerlemiş ateroskleroz lezyonlarına fibröz plaklar denmektedir ve birkaç değişik büyüme faktörünün etkileşimi ile oluşur. Ateroskleroz patolojisi bulunan bir koroner arterde ortalama 20-30 aterom plağı bulunabilir. Bunların bazılarında plaklar kırılğan, diğerlerinde değildir. Kırılğan plaklar ince fibroz bir kep ve büyük bir lipid kor içeren rüptür eğilimli plaklardır. Bazı plaklar koroner akımı

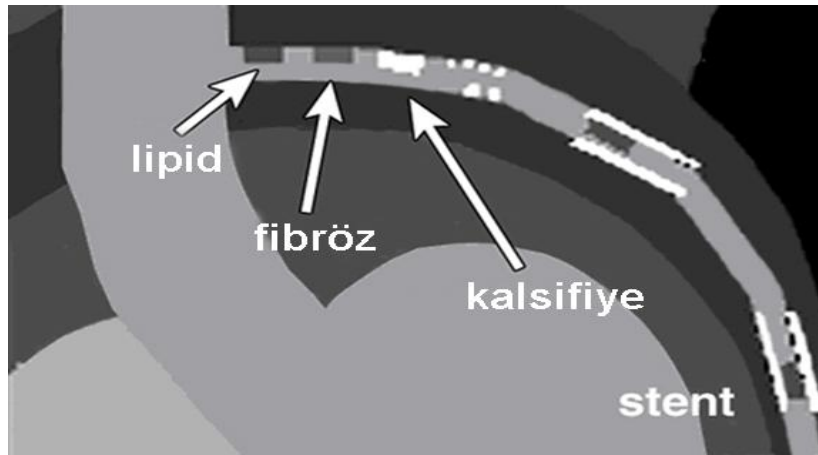
engellerken diğeri lümenin çapını engellemeyerek kırılğan karakterleri sebebiyle, yırtılarak klinikte ciddi sonuçlara yol açabilir.

BT dansitesine göre kalsifiye plakların dansitesi $419 \pm 194 \text{HÜ}$ (126 ile 736HÜ), fibröz plakların dansitesi $91 \pm 21 \text{HÜ}$ (61 ile 112HÜ) ve lipid içeriği yüksek plakların dansitesi $14 \pm 26 \text{HÜ}$ (-47 ile $+47 \text{HÜ}$) dür(10)(Resim2 a,b).

Yaygın koroner arter kalsifikasyonu nonkalsifiye plaklar olmaksızın nadiren belirgin stenoza neden olur. Fibrokalsifiye plaklar BT'de yeni fibröz dokusuyla birlikte bulunan düzensiz kalsifikasyonlardır, bunlardan rüptür geliştiği zaman akut koroner sendrom ve stenoza neden olduğu düşünölmektedir. Yumuşak plaklar ise BT dansitesine göre kalsifikasyon içermeyen plaklar olup sırasıyla preaterom, aterom, fibroaterom veya fibröz plak tiplerini içerir(tablo1) (51).



a



b

Resim 2.2: a'da ÇKBT'de b'de ise şematik çizimde sol anterior desendan arterde lipid içeriği yüksek (30 HÜ), fibröz (80 HÜ) ve kalsifiye aterom plağı (500 HÜ) ile stentte % 50 luminal stenoza neden olan 30 HÜ dansiteye sahip lezyon görüntülenmiştir.

Tablo 2.1: AHA(Amerikan Kalp Cemiyeti) tarafından yapılan plak morfolojileri ve ortalama BT dansiteleri.

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

2.6. Koroner Arterlerin Kalsifikasyonu

Koroner arter kalsifikasyonu koroner ateroskleroz varlığının kesin olarak göstergesidir. EBBT ve ÇKBT koroner arter kalsifikasyon miktarını ve tespitini yapan noninvaziv tanı yöntemleridir. Yapılan çalışmalarda koroner arter kalsifikasyonu ile koroner aterosklerotik plak yükü arasında korelasyon bulunmuştur(52).

Koroner kalsifikasyon hayatın erken dönemlerinde başlar, ancak ilerlemiş ateroskleroza bulunan yaşlı bireylerde daha hızlı ilerleme gösterir. Kalsifikasyon aktif kemik formasyonuna benzer şekilde hidroksiapatit yapısındaki kalsiyum fosfatın aterosklerotik hastalıkta koroner damarlarda çökmesi ile oluşan aktif, organize bir süreçtir(53). Koroner kalsiyum rüptüre olmuş plaklarda yaklaşık tüm

vakaların % 70-80'inde gösterilmiştir. Ancak genç hastalarda akut koroner sendroma neden olan kopmuş plaklarda kalsiyum nadir olarak gösterilmiştir. Damar duvarında biriken aterom plağı duvarı deforme ederek, lümeninde daralmaya yol açmadan arter çapını lokal genişletebilir, arteriyel yeniden şekillenme veya remodeling dediğimiz bu olaya neden olan plaklarda da kalsifikasyon saptanmıştır(54).

Kalsifikasyon koroner plakların yırtılabilir veya durağan olduğunun göstergesi olarak kabul edilemez. Ancak kalsiyum miktarı ne kadar fazla ise aterosklerotik aktivitede o kadar fazladır. Kalsifikasyonun olmaması aterosklerotik plak varlığını dışlamasa da, kalsifikasyon sadece aterosklerotik arterlerde olur ve normal arterlerde gözlenmez(54-55).

Rumberger ve arkadaşları (56) çalışmalarında otopsi yapılmış kalplerin koroner arterlerindeki toplam kalsifiye plak alanını EBBT ile değerlendirmişler, plak varlığının ve alanının histopatolojik olarak tespiti ile karşılaştırmışlardır. Toplam koroner arter plak alanı ile koroner arter kalsifikasyonu arasında hem tek bir koroner arter düzeyinde hem de tüm kalp düzeyinde güçlü bir korelasyon bulunmuştur.

2.6.1. Koroner Arter Kalsifikasyonunun ÇKBT İle Tespiti

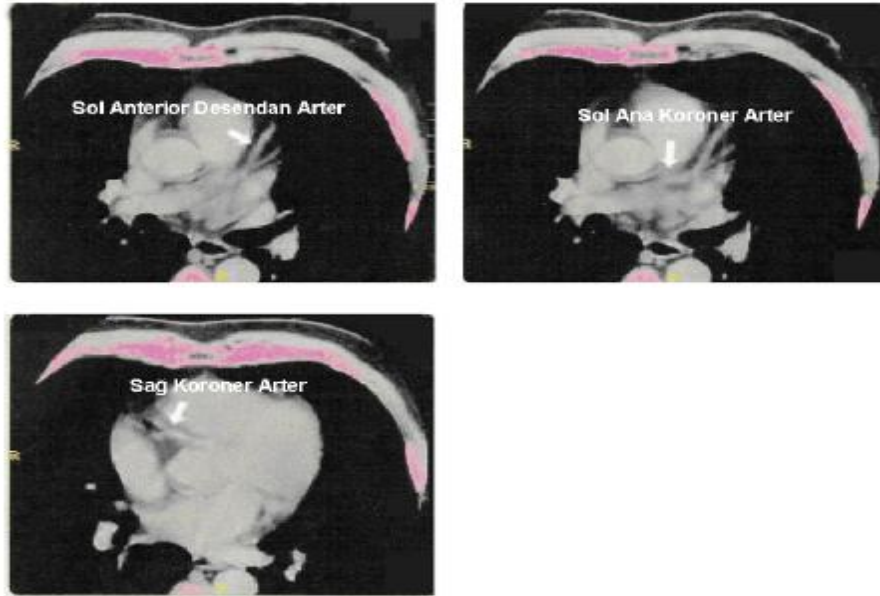
Günümüzde noninvaziv kardiyak görüntüleme ve kalsiyum skorlama için 2 farklı teknoloji kullanılmaktadır. Bunlardan ilki ve uzun zamandan beri kullanılanı EBBT ve daha yeni ve güncel olanı ise ÇKBT'dir(57).

Koroner arterdeki kanın dansitesiyle kıyaslandığında daha düşük periarteriyel yağ dokusu nedeniyle koroner arterler kolaylıkla görüntülenebilmektedir(Resim ...). Aksiyel kesitlerde LCA, LAD, LCX ve RCA, tüm traseleri boyunca kalsifiye plak varlığı yönünden incelenmektedir(58). Kana göre yüksek attenüasyonu nedeniyle damar duvarındaki kalsiyum rahatlıkla izlenebilmektedir. EBBT ile kalsiyum miktarı, alanı ve yoğunluğu hesaplanabilir. Görüntüler 0,25 – 0,50 mm² piksel boyutunda elde edildiğinden, çok küçük miktarlardaki kalsiyum birikimleri de saptanabilmektedir. Histopatolojik çalışmalarda +130HÜ değerindeki dansitelerin kalsifikasyonla uyumlu olduğu gösterilmektedir (59-60). Yumuşak dokuların BT

dansitelerinin ortalaması 50 HÜ olduğundan 130 HÜ değeri kalsifikasyon araştırılmasında yeterince yüksek bir değerdir.

ÇKBT ile koroner arter kalsiyumunun değerlendirilmesi için 3 mm kalınlığında 2.5 mm kolimasyonla karinadan kalbin tabanına kadar aksiyel görüntüler elde edilmektedir.

Tetkik EKG tetiklemeli hem prospektif hemde retrospektif olarak yapılabilmektedir. Spiral görüntülemeye retrospektif tetikleme tercih edilmektedir. Görüntüler 20 saniye nefes tutma süresinde EKG tetiklemeli olarak RR aralığının % 40 veya % 80'inde geç diastolde elde edilmektedir.



Resim 2.3: Koroner arterler periarteriyel yağa göre hiperdens görünümde.

Her kalsifiye lezyon için kalsiyum skoru, lezyon alanı ile lezyon dansitesine göre belirlenmiş olan dansite skorunun çarpılması sonucu belirlenmektedir. Agatston skorlamasına göre toplam KAKS, EBBT yönteminde olduğu gibi tüm tomografik kesitler üzerinde bulunan dört ana koroner arterdeki kalsifiye plakların toplam alanı ve toplam skoru olarak hesaplanmaktadır(61).

Bu skor yaş ile birlikte artış gösterdiğinden cinsiyet ve yaşa göre hangi persentilde olduğu cihaz yazılım programı vasıtasıyla hesaplanmaktadır(62,63).

KAKS: ALAN X DANSİTE SKORU

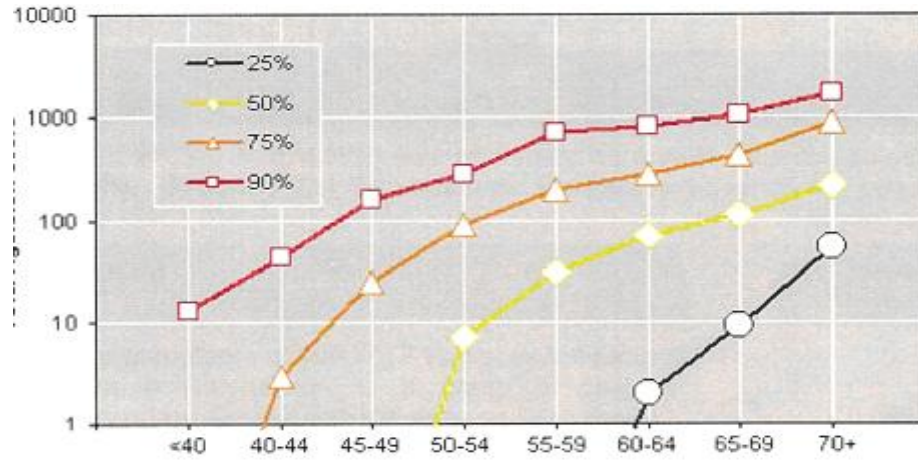
Lezyon dansitesine göre 130-199, 200-299, 300-399 ve >400HÜ olarak sınıflandırıldığında dansite skorları sırasıyla 1,2,3, ve 4 olarak belirlenmiştir..

2.6.2. Koroner Arter Kalsiyum Skorunun Koroner Hastalıkla İlişkisi

Koroner arter duvarında izlenen kalsiyum miktarı, koroner ateroskleroz plağı miktarı ile ilişkili olup aterosklerozun kesin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(63). Yapılan klinik ve histopatolojik çalışmalarda aterosklerotik koroner arter hastalığı ile koroner arter kalsiyum skoru arasında güçlü korelasyon belirtilmiştir. Gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini önceden belirlemede koroner arter kalsiyum miktarı ve dağılımının saptanması önemli bilgiler vermektedir.

KAKS, öncelikle Janowitz ve arkadaşlarının(61) asemptomatik kişilerden yaş ve cinsiyet gruplarına göre elde ettikleri normogram değerler olarak belirlenen ortalama kalsiyum skorları ile karşılaştırmalı değerlendirilir. Aynı çalışma sonucu ayrıca asemptomatik kişilerde, cinsiyetlerine göre 5 yıllık yaş gruplarında elde ettikleri normogram değerler ile kardiyovasküler olay riskini belirli persentil aralıklarında değerlendirmişlerdir(< 25, 25-50, 51-75, 76-90 ve >90). Yaş alt sınırı olarak erkeklerde 40 ve kadınlarda 35 yaş kabul edilmektedir(Grafik 1, Tablo,2-3)(64).

Grafik 2.1: Asemptomatik 3911 erkek olgunun yaş ve total kalsiyum skoruna göre elde edilmiş persentil grafiği.



Tablo 2.2: 5433 Erkekde Yaşa Göre Kalsiyum Skoru Normogramı

	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-70
%25	0	0	0	0	3	14	28
%50	0	0	3	16	41	118	151
%75	2	11	44	101	187	434	569
%90	21	64	176	320	502	804	1178

Tablo 2.3: 4297 Kadında Yaşa Göre Kalsiyum Skoru Normogramı

	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-70
%25	0	0	0	0	0	0	0
%50	0	0	0	0	0	4	2
%75	0	0	0	10	33	87	123
%90	4	9	23	66	140	310	362

AHA'nın 1996 yılında KAKS yorumlaması için yaptığı tavsiyeler (11):

-Negatif EBBT testi (kalsiyum skoru=0) aterosklerotik plak varlığını çok yüksek olasılıkla dışlar.

- Negatif test normal koroner anjiyogramların büyük bir kısmında izlenir.
- Negatif testte önemli stenozun olduğu KAH olasılığı çok düşüktür.
- Negatif test sonraki 2-5 yıllık süre içinde düşük kardivasküler riski gösterir.
- Yüksek kalsiyum skoru sonraki 2-5 yıl içinde orta-yüksek kardiyovasküler olay riskini gösterir.
- Pozitif EBBT testi koroner aterosklerotik plak varlığını gösterir.
- Daha yüksek kalsiyum skoru daha yüksek olasılıklı tıkaçıcı KAH göstergesidir, ancak birebir ilişki yoktur ve bu sonuç spesifik değildir.
- Toplam kalsiyum miktarı total aterosklerotik plak miktarı ile uyumludur, ancak bu gerçek plak miktarının altında bir değerdir(62).
- Asemptomatik olgular için KAKS değerlerine göre koroner arterlerinde anlamlı stenoz bulunma olasılıkları ve gerekli tavsiyeler Tablo2.4.'de gösterilmiştir(65).

Tablo 2.4: Koroner Arter Kalsiyum Skorlamasının Klinik Olarak Yorumlanması

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

2.6.3. Koroner Arter Kalsifikasyonu ve Darlık İlişkisi

Koroner arter darlık şiddeti ile toplam koroner arter kalsiyum skoru arasında lineer bir ilişki vardır (66). Rumberger ve arkadaşlarının(56) kalsiyum skoru ve koroner anjiyo karşılaştırmalı yaptığı bir çalışmada kalsifikasyon tespitinin kardiyovasküler ateroskleroz ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Fakat kalsifikasyon miktarı koroner anjiyoda tespit edilen lümenal darlığın segment düzeyinde tespit edilmesinde faydalı bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda artan koroner kalsifikasyon

ile koroner darlık şiddeti paralellik göstermiş olsa da bu ilişki zayıf bulunmuştur ve anjiyografik olarak segment düzeyinde darlık şiddeti tahmin etmekte kullanılmamıştır. Bu olay artan plak yükü ile birlikte arteryel yeniden şekillenmeyle (remodeling) luminal açıklığı sağlayabilmek için koroner arter çapının artmasıyla açıklanabilir(67)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma prospektif ve kontrollü bir çalışmadır. Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 07/11/2006 tarih ve 2006-7/6 sayılı karar ile izin alınmıştır (Ek 1). Bu proje Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı Yönetim Kurulunun 14/11/2006 tarih ve 13 nolu kararı ile desteklenmiştir. (Ek 2)

3.2. Hasta Seçimi

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Kardiyoloji Kliniğinde KAH tanısı almış, herhangi bir terapötik işlem yapılmayan 50 hasta ve kontrol grubu olarak KAH semptomu olmayan 50 kişiye ÇKBT ile koroner kalsiyum skorlama yapıldı. Kontrol grubundaki bireyler kan kalsiyum düzeyleri normal olan kişilerden seçildi. Çalışma ve kontrol grubu bireylerde 2cc periferik venöz kan alınarak EDTA'lı tüpe aktarıldı, tüpler etiketlenerek kullanılıncaya kadar -20 C'de muhafaza edildi. Daha sonra alınan kan örneklerinden PCR yöntemi ile Gen izolasyonları genetik bilim dalındaki bir uzman tarafından yapıldı. Hasta ve kontrol grupları inceleme hakkında bilgilendirildi. İnceleme öncesi özel bir hazırlık yapılmadı.

3.3. ÇKBT Çekim Protokolü

İncelemeler Çok Kesitli BT (Philips Brilliance 16 slice CT, Holland) cihazı ile kontrast madde kullanmaksızın yapıldı. Bütün incelemeler, 3 mm kesit kalınlığı ve 2.4 mm masa hareketi, 55 mA, 120 kV, gantri rotasyon süresi 0.5 sn parametreleri ve kalsiyum skorlama algoritması kullanılarak gerçekleştirildi. Hasta supin pozisyonunda yatar halde topogram görüntüsü alındıktan sonra, karınanın 1 cm altından itibaren tüm kalbi içerisine alacak şekilde, yaklaşık 20 sn tek nefes tutma süresinde ve kalp hareketlerini en aza indirebilmek için middiastolde (%80 R-R aralığında) prospektif EKG tetikleme eşliğinde, 30-40 adet aksiyel kesit alındı.

3.4. Görüntülerin Yorumlanması

İncelemede başlıca dört koroner arter; LCA, LCX, LAD ve RCA tüm traseleri boyunca kalsifiye lezyon varlığı yönünden değerlendirildi. Koroner arterlerdeki kalsiyum miktarı “AccuImage Workstation” programı yardımıyla Agatston skorlaması kullanılarak hesaplandı.

Koroner kalsiyum skorlama yöntemi olan Agatston skorlamasına göre, bir birine komşu 2-3 piksel için 1 mm²'den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 HÜ'den yüksek olan lezyonlar kalsifikasyon lehine değerlendirilmektedir(60, 61). Aksiyel kesitler üzerinde işaretlediğimiz her bir lezyonun alanı, dansitesi ve kalsiyum skoru bilgisayar yazılım programı tarafından otomatik olarak hesaplanmaktadır.

3.5. DNA İzolasyonu

Bütün hastalardan genomik DNA izolasyonu periferik kan dokusundan yapıldı. Bunun için Invitek Invisorb Spin Blood DNA İzolasyon Kiti kullanıldı. Yaklaşık 200µl periferik kan dokusunun kullanıldığı teknik sonrasında 30–50 ng /µl ultrapür genomik DNA izole edilmektedir (A260: A280 oranı 1,7- 2 arası)

Polimeraz Zincir Reaksiyonu

MTHFR geninin ilgili bölgelerinin çoklu (multipleks) amplifikasyonu için Vienna Lab CVD PCR amplifikasyon kiti kullanıldı. Kit, bir amplifikasyon karışımı (gen bölgesine ait biyotin işaretli primerler, ve diğer amplifikasyon için gerekli bileşenleri içerir) ve Taq DNA polimeraz tamponundan oluşmaktadır.

Agaroz Jel Elektroforezi

Hibridizasyon işleminden önce elde edilen PCR ürünleri (4 µl) %1'lik elektroforezde başarılı amplifikasyonlar açısından değerlendirildi. Başarılı amplifikasyon elde edilen PCR ürünlerinden 10µl ürün revers hibridizasyon analiz için kullanıldı.

Revers-Hibridizasyon

Southern Blot analiz için Revers-hibridizasyon ProfiBlot T48 (Tecan) hibridizasyon cihazı kullanıldı. Revers-hibridizasyon, biyotin işaretli primerlerle çoklu (multiplex) polimeraz zincir reaksiyonu sonrasında oluşan ürünlerin nitrosellüloz membranlar (stripler) üzerindeki kendi komplementer zincirlerine bağlanması ve bir konjugat-substrat reaksiyonu oluşturması esasına dayanan bir tekniktir.

Revers Hibridizasyon Basamakları ve Kullanılan solüsyonlar

Strip test tekniğininde Revers Hibridizasyon 3 temel basamaktan ibarettir;

1) Strip üzerindeki proplar ve PCR ürünlerinin bağlanması-hibridizasyon

Cihazın örnek yükleme bölgesine (trey) yüklenen 10µl PCR ürünü kitle birlikte sağlanan 10µl DNAT (NaOH içerikli bir denatürasyon solüsyonu) solüsyonu kullanılarak denatüre edildi. Treye strip yerleştirildi. Denatüre PCR ürünü ve strip, cihazın sallanan platformunda, 45oC de sıcaklıkta (yaklaşık) 1ml hibridizasyon tamponu ile 20 dk inkübe edilerek strip PCR ürünü hibridizasyonu sağlandı. Hibridizasyon solüsyonu aspire edilerek ortamdan uzaklaştırıldı.

2) Yıkama

Hibridizasyon sonrasında ortamda bulunması istenmeyen PCR ürünleri ve non-spesifik bağlanma yapan oligonükleotidler kuvvetli bir yıkayıcı olan yıkama solüsyonu A (1ml) ile 45oC'de 15 dakikalık üç yıkama periyodu ile ortamdan uzaklaştırıldı.

3) Renk oluşumu

Stripler oda sıcaklığında 1ml konjugat solüsyonu ile 15 dk inkübe edilerek konjugat solüsyonu içinde bulunan streptavidin-alkalan fosfat, biyotin işaretli hibrit DNA fragmentlerine bağlanması sağlandı.

Konjuat solüsyonunun artıkları daha yumuşak bir yıkama solüsyonu olan yıkama solüsyonu B ile 10, 5 ve 5 dakikalık üç periyotta temizlendi.

Strip üzerindeki hibridize olmuş bantların görülür hale gelebilmesi için ortama 1ml alkalan fosfatazın substratı olan nitro blue tetrazolium (NBT) ve 5-bromo-4-kloro-3-indolil fosfatdan (BCIP) oluşan renk geliştiricisi (color developer) eklendi, oda sıcaklığında 15 dk inkübasyona tabi tutuldu. Strip son olarak distile su ile yıkandı, kâğıt havlu ile kurutulduktan sonra değerlendirme tablosuna (Collector) özenle yerleştirildi.

Striplerin Değerlendirilmesi

Her stripin üst tarafında kırmızı ve alt tarafında yeşil bir belirteç bulunmaktadır. Bunun dışında hibridizasyon sonrası striplerin değerlendirmeye alınabilmesi için kontrol bantının oluşmuş olması gerekmektedir. Kontrol bantları oluşmamış stripler değerlendirilmeye alınmazlar.

Yabanıl tip gen bölgesine ait 1 prob stripin alt kısmında, mutant gen bölgesine ait 1 prob ise stripin üst kısmında sinyal verecek şekilde tasarlanmışlardır. Hibridizasyon sonrası yabanıl tip bantların mevcut olduğu ve mutant gen bölgesine ait bantın bulunmadığı bir strip profili hastanın mutasyona sahip olmadığını gösterir. Mutant gen bölgelerine ait bantda sinyal alınıyorsa sinyal alınan mutasyonun yabanıl tip kodonuna bakılarak saptanan mutasyonun homozigot ya da heterozigot olma durumuna karar verilir. Mutasyonun yabanıl tip gen bölgesini gösteren bantın mevcut olması durumunda mutasyon heterozigot, mevcut olmaması durumunda ise homozigot olarak değerlendirilir.

3.6. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Science) 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak sayı ve yüzde, araştırma ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ise iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 50 si hasta grubu, 50 si kontrol grubu olmak üzere 100 birey dahil edildi. Hasta grubu Kardiyoloji kliniğinde koroner arter hastalığı tanısı almış ve herhangi bir terapötik işlem yapılmamış hastalardan seçildi. Kontrol grubu ise hiçbir koroner arter hastalığı semptomu olmayan bireylerden seçildi. Hasta grubunun 15'si (%30) kadın, 35'i (%70) erkek olup ortalama yaş $60,2 \pm 9,2$ 'dir (minimum yaş 42, maximum yaş 74). Kontrol grubunun ise 22'si (%44) kadın, 28'i (%56) erkek olup ortalama yaş $60,0 \pm 2,8$ idi (minimum yaş 54, maximum yaş 66). Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aralarında bir fark yoktu.

Çalışma grubumuzda Koroner Arter Kalsiyum Skoru (KAKS) değerleri 30 hastada 400 Aguston skoru üzerinde 20 hastada ise 400 Aguston skorunun altında bulunmuş olup ortalaması 211.3 ± 416.0 'dır. Endüyük değer 0 en yüksek değer 2021 olarak saptanmıştır. KAKS Persantil değerleri hasta grubunda 25 vakada %70 in üzerinde 25 vakada % 70 in altındadır. En düşük değer 0 en yüksek değer 100 olup ortalaması 31.03 ± 34.4 'dır. Sıgara içiciliği ortalama $10,7 \pm 13,4$ yıl olup endüyük 0 yıl en yüksek 60 yıldır. AKŞ değerlerine baktığımızda ortalama 110.2 ± 34.2 olup endüyük değer 74 en yüksek değer 245 dir. Sistolik Tansiyon Arteryel değerleri ortalama 130.3 ± 28.5 olup en yüksek değer 220, en yüksek değer 85 dir. LDL-Kolesterol değerlerinin ortalaması ise 208.3 ± 54.8 olup en düşük değer 120 en yüksek değer 412 dir. Çalışmamızdaki bulgularımız Tablo 4.1'de gösterilmektedir

Tablo 4.1: Olguların Yaşları, Cinsiyetleri, KAKS Değerleri, Persentil Değerleri, Hipertansiyon, Sigara İçiciliği, AKŞ, LDL-Kolesterol, ve Gen Mutasyonları.

OLGU	YAŞ	CİNS	SKOR *	PERS *	HT*	AKŞ*	Sigara (yıl)	LDL-K*	FV Leiden*	FV R2*	MTHFR C677T*	MTHFR A1298C *	ACE*
1	45	K	95	%96	130	125	20	223	N*	N	Ht*	N	I/D*
2	56	K	80	%90	180	96	0	245	N	N	N	Ht	I/D
3	56	E	2021	%99	130	147	10	346	N	N	N	Hm*	D/D*
4	66	E	752	%88	180	189	10	196	N	N	Hm	Hm	D/D
5	65	K	844	%96	170	110	0	228	Ht	N	Ht	Ht	I/D
6	66	E	349	%75	110	90	25	170	N	Ht	Ht	N	D/D
7	70	K	964	%93	150	105	0	249	N	Ht	N	N	D/D
8	50	E	175	%86	120	87	30	287	N	Ht	N	N	I/D
9	66	E	539	%82	100	104	15	195	N	Ht	N	N	D/D
10	71	E	1191	%85	140	205	0	222	N	N	Hm	Ht	I/D
11	73	E	1048	%82	150	90	20	237	N	N	N	Ht	I/D
12	71	K	792	%92	170	134	0	278	N	N	Ht	Ht	I/I*
13	51	K	125	%93	160	178	0	246	Ht	N	N	Ht	D/D
14	42	K	318	%100	150	97	0	291	N	N	Hm	N	D/D
15	56	E	1192	%96	110	89	40	178	Ht	N	Hm	N	I/D
16	56	E	903	%84	100	160	0	129	N	N	Ht	Ht	I/I
17	70	E	1749	%91	140	88	60	323	N	N	N	N	I/D
18	42	E	687	%100	180	96	5	164	Hm	N	Ht	N	D/D
19	60	E	358	%81	200	144	40	155	N	N	Ht	Ht	D/D
20	61	K	39	%85	170	179	0	269	N	N	N	N	I/I
21	72	E	753	%75	220	245	0	305	N	N	N	Hm	I/D
22	56	E	1220	%96	110	99	0	120	N	Ht	Ht	Ht	D/D
23	62	E	1055	%94	150	146	40	233	N	N	N	N	I/D
24	67	E	1099	%84	130	158	0	275	N	N	Ht	N	I/D
25	66	K	452	%91	160	88	0	412	N	N	Hm	N	I/D
26	61	E	21	%39	110	93	0	179	N	N	Mt	Mt	I/I
27	53	E	0	%0	110	97	25	155	N	Ht	Hm	N	I/D
28	62	E	0	%0	100	99	25	143	N	Ht	Ht	Ht	D/D
29	62	K	0	%0	170	85	0	226	N	Ht	N	N	I/D
30	63	E	3	%27	110	78	20	137	Ht	N	N	Ht	I/I
31	66	E	166	%59	120	74	20	274	N	N	N	Ht	I/D
32	46	E	0	%0	120	175	15	201	N	N	N	Ht	I/D
33	56	K	1	%28	120	86	40	247	N	Ht	H	N	D/D
34	70	E	156	%49	140	81	0	196	N	Ht	N	Ht	I/D
35	62	E	1	%24	120	199	35	259	N	Ht	N	Hm	I/D
36	73	E	438	%66	120	110	0	200	N	N	N	Hm	I/D
37	72	E	360	%63	130	104	40	241	Ht	N	Ht	N	I/D
38	42	E	0	%0	120	96	10	300	N	Ht	N	H	I/D

39	62	E	80	%56	170	107	20	189	N	N	N	N	D/D
40	66	E	169	%60	160	194	0	294	N	N	Ht	Ht	D/D
41	70	E	45	%45	190	77	0	205	N	N	Hm	Ht	I/D
42	53	E	40	%66	140	87	25	122	N	N	N	Ht	D/D
43	61	K	14	%67	170	94	0	268	N	n	MH	N	D/D
44	52	E	36	%65	120	204	35	181	N	Ht	Ht	Ht	I/D
45	62	K	14	%65	150	103	1	254	N	N	N	Ht	D/D
46	62	E	1	%25	120	100	5	260	N	N	Ht	N	I/D
47	46	K	0	%0	140	92	0	278	N	N	Ht	N	D/D
48	74	E	212	%55	180	172	50	292	N	N	Hm	Ht	I/D
49	53	K	0	%0	110	81	0	195	N	N	Ht	Ht	I/D
50	44	K	0	%0	110	77	10	139	N	N	Ht	Hm	I/D
51	62	E	0	%0	130	88	0	289	Ht	N	N	N	I/D
52	60	E	0	%0	140	97	0	228	N	N	N	Ht	I/I
53	60	K	0	%0	130	94	20	176	N	Ht	Ht	Ht	I/D
54	59	K	0	%0	90	110	20	169	N	N	N	Ht	I/D
55	57	E	0	%0	130	79	10	200	N	N	Ht	Ht	I/D
56	59	E	0	%0	110	102	10	194	N	N	N	Ht	D/D
57	65	E	0	%0	110	96	30	176	N	N	Ht	N	I/D
58	58	K	0	%0	140	79	20	204	N	Ht	Ht	Ht	I/I
59	63	E	0	%0	220	78	10	129	N	N	N	Ht	I/D
60	64	K	0	%0	180	89	0	164	N	Ht	N	Ht	I/D
61	63	E	0	%0	140	83	0	211	N	N	Ht	Ht	I/D
62	55	K	0	%0	110	104	0	200	N	N	Ht	Ht	I/D
63	54	E	0	%0	100	111	0	272	N	N	Hm	N	I/I
64	66	E	0	%0	130	81	20	154	Ht	N	Ht	N	I/D
65	66	K	0	%0	100	93	0	128	Ht	Ht	Ht	Ht	D/D
66	59	E	0	%0	120	92	30	139	Ht	N	Ht	Ht	D/D
67	63	K	0	%0	120	83	0	144	N	Ht	Hm	N	I/D
68	62	E	0	%0	130	101	5	173	Ht	N	N	N	D/D
69	59	E	0	%0	110	79	20	183	N	Ht	Ht	Ht	D/D
70	58	E	0	%0	100	107	0	222	N	N	Ht	Hm	I/D
71	63	K	0	%0	160	115	5	259	N	N	Ht	N	I/D
72	57	E	0	%0	100	102	15	199	N	N	N	Ht	I/D
73	64	E	0	%0	130	88	0	192	N	N	Hm	N	D/D
74	61	K	0	%0	140	93	0	121	N	N	Hm	Ht	I/D
75	58	E	0	%0	110	99	0	191	N	N	Ht	Ht	I/D
76	57	E	0	%0	110	121	0	152	N	N	Ht	N	I/I
77	59	K	0	%0	120	133	5	165	N	N	N	N	I/I
78	61	K	0	%0	90	99	7	145	N	N	N	N	D/D
79	62	K	0	%0	95	100	0	177	N	N	N	N	D/D
80	60	K	0	%0	100	85	10	182	N	N	Ht	Ht	D/D
81	64	K	0	%0	110	86	5	156	N	N	Ht	N	I/D
82	59	K	0	%0	115	140	6	185	N	N	N	N	I/D
83	60	E	0	%0	110	126	0	240	N	N	Ht	N	I/D

84	58	K	0	%0	130	138	5	199	N	N	N	Hm	I/I
85	56	E	0	%0	140	108	0	217	N	N	N	N	I/D
86	59	E	0	%0	120	88	2	221	N	N	Hm	Ht	I/D
87	62	K	0	%0	110	103	10	180	N	N	N	Ht	I/D
88	62	E	0	%0	110	98	10	167	N	N	N	Ht	I/D
89	61	E	0	%0	100	140	15	197	N	Ht	Ht	N	I/D
90	60	E	0	%0	85	87	8	202	N	Ht	N	Ht	I/D
91	58	K	0	%0	95	89	5	227	N	N	NN	N	I/D
92	57	E	0	%0	100	87	0	196	N	N	N	N	I/D
93	56	K	0	%0	110	91	0	170	N	Ht	N	Ht	D/D
94	56	K	0	%0	120	100	15	169	N	N	N	N	I/D
95	58	K	0	%0	120	128	20	197	N	N	N	N	I/D
96	57	K	0	%0	120	126	10	171	N	N	Ht	N	D/D
97	59	E	0	%0	130	115	5	231	N	N	Ht	N	I/I
98	61	E	0	%0	110	88	0	177	N	N	N	N	I/D
99	61	E	0	%0	110	90	0	189	N	N	N	Ht	I/D
100	60	E	0	%0	130	99	5	190	N	N	N	N	D/D

*AKŞ: (Açlık kan şekeri), HT: (Hiper tansiyon), LDL-K: (Düşük yoğunluklu kolesterol), SKOR: (Aguston skoru), PERS: (Aguston skoru pörsantil değeri)

FV Leiden: (FaktörV Leiden geni) FV R2: (FaktörV R2 geni), MTHFR C677T: (Metilen tetrahidrofoladredüktaz C677T), MTHFR A1298C: (Metilen tetrahidrofoladredüktaz A1298C geni) ACE: (Anjiotensin converting enzim) E: (Erkek), K: (Kadın), N: (Normal) Ht: (Heterozigot), Hm: (Homozigot), I/I: (İnsersiyon /İnsersiyon),I/D: (İnsersiyon/ Delesyon),D/D: (Delesyon / Delesyon)

Hasta grubu ile kontrol arasındaki önemlilik testine göre AKŞ ortalaması, Diyastolik tansiyon ortalaması, LDL-Kol ortalaması anlamlı bulunmuştur. $p(<0.05)$

KAKS sıfırın üzerinde olan hastalar ile sıfır olan kontrol grubu arasında, açlık kan şekeri ortalmaları, Sistolik tansiyon ortalaması, LDL-Kol ortalmaları arasında farklılık anlamlı idi. Buna göre belirtilen parametrelerin şiddeti arttıkça toplam kalsiyum skorunda artmaktadır. Bulunan değerler tablo 4.2.'de verilmiştir.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında Sıgara içiciliği (yıl/paket) arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($p>0.05$)

Tablo 4.2: Araştırma ve Kontrol Gruplarının Glukoz, Hipertansiyon ve Kolesterol Yönünden Karşılaştırılması

Parametre	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P değeri*
Glukoz	120.3 ± 43.3	100.2 ± 16.8	0.003
Hipertansiyon	141.2 ± 29.3	119.4 ± 23.3	0.000
Kolesterol	228.2 ± 62.3	188.4 ± 35.9	0.000

* t testi ya da iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi

FV Leiden geni için hasta grubunda 6 (%12) kişide heterozigot mutasyon saptandı, 44 (%88) kişide mutasyon saptanmadı. Kontrol grubunda ise 5 (%10) kişide heterozigot mutasyon saptandı, 45 (%90) kişide mutasyon saptanmadı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

FV R2 geni için hasta grubunda ise 13 (%26) kişide heterozigot mutasyon saptandı, 37 (74%) kişide mutasyon saptanmadı. Kontrol grubunda ise 9 (18%) kişide heterozigot mutasyon saptandı, 41 (82%) kişide mutasyon saptanmadı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

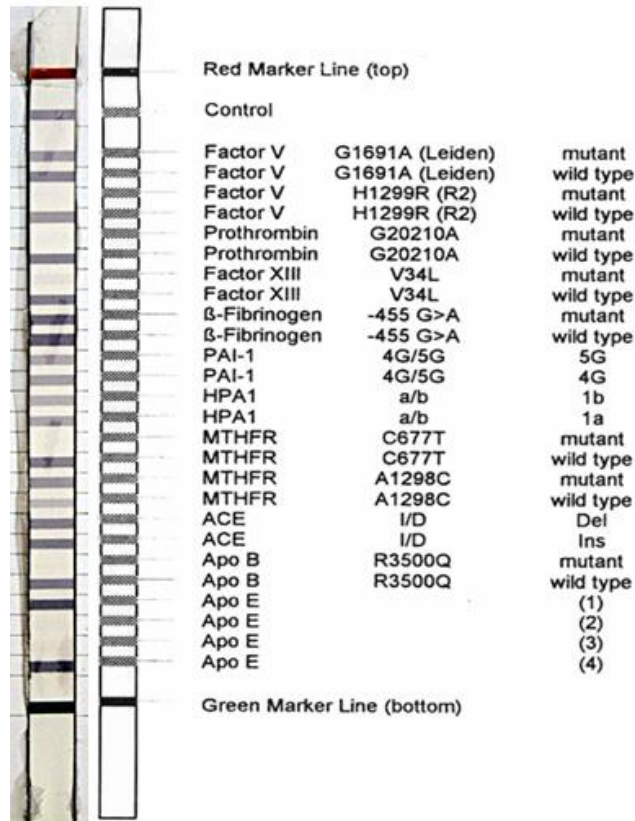
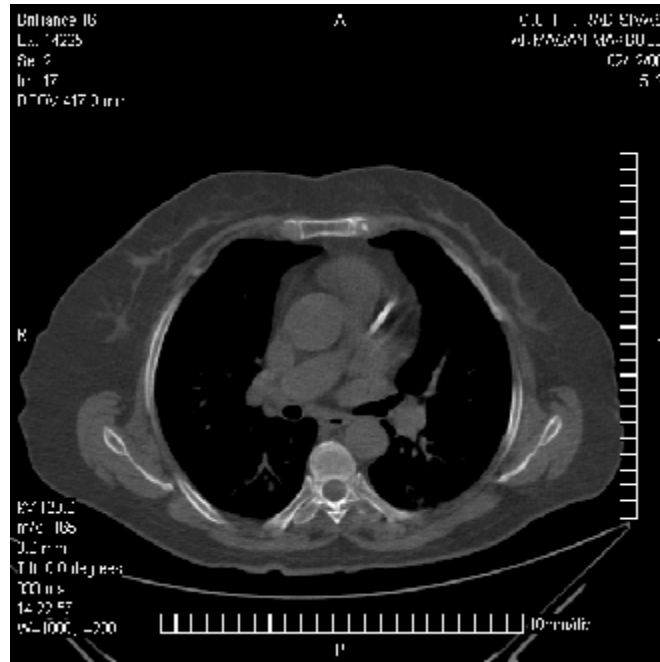
MTHFR C677T geni için hasta grubunda 9 (18%) kişide homozigot mutasyon, 19 (38%) kişide heterozigot mutasyon saptandı, 22 (44%) kişide mutasyon saptanmadı. Kontrol grubunda ise 5 (10%) kişide homozigot mutasyon, 20 (40%) kişide heterozigot mutasyon saptandı, 25 (50%) kişide mutasyon saptanmadı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

MTHFR A1298C geni için hasta grubunda 6 (12%) kişide homozigot mutasyon, 23 (46%) kişide heterozigot mutasyon saptandı, 21 (42%) kişide mutasyon saptanmadı. Kontrol grubunda ise 2 (4%) kişide homozigot mutasyon, 23 (46%) kişide heterozigot mutasyon saptandı, 25 (50%) kişide mutasyon saptanmadı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

ACE geni için hasta grubunda 5 (10%) kişide I / I, 27 (54%) kişide I / D, 18 (36%) kişide D / D gen polimorfizmi saptandı(Rresim...). Kontrol grubunda ise 7 (14%) kişide I / I, 31 (62%) kişide I / D, 12 (24%) kişide D / D gen polimorfizmi saptandı.(Resim41a, 41b) Hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$)

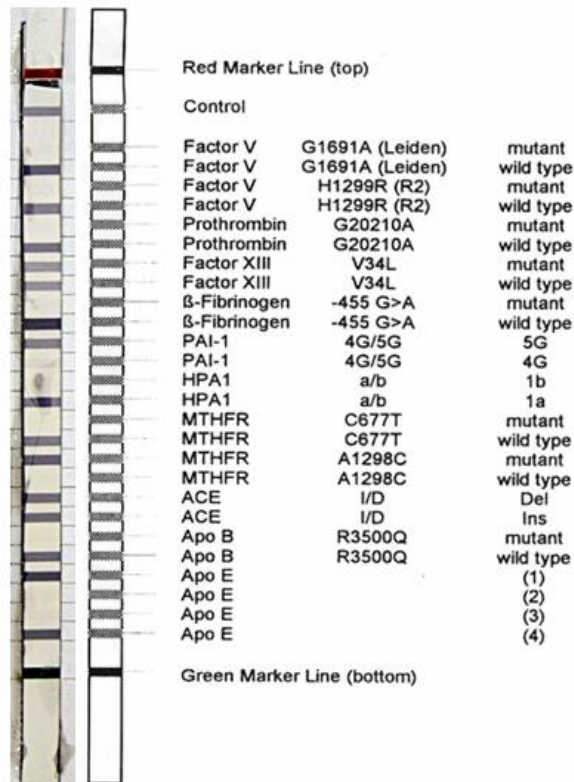
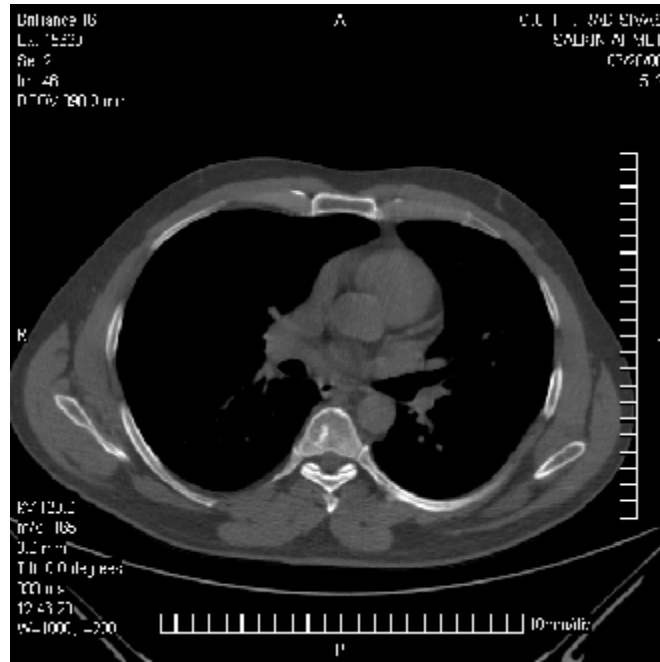
Hasta grubumuzda çalıştığımız genlerin mutasyonlarını KAKS persantil değerleri %70'in altındaki 25 kişi, %70'in üzerindeki 25 kişide karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı sonuç bulunamadı.(p...0.5)

Resim 4.1a



Sol koroner arterde kalsifikasyon ve aynı hastanın ACE geni I/D polimorfizmi gösteren CVD Strip Assay PCR ve hibridizasyon kiti (Vienna Lab.)

Resim 4.1b



Koroner arterde kalsifikasyon izlenmemektedir. Aynı hastanın ACE geni I/D polimorfizmi gösteren CVD Strip Assay PCR ve hibridizasyon kiti (Vienna Lab.)

ACE geni D aleli sıklığına baktığımızda(D/D polimorfizm yüzdesi + I/D polimorfizm yüzdesinin yarısı) hasta grubunda 0.63, kontrol grunda 0.54 sıklık oranları ile farklılık göstermektedir. FV,MTHFR,ACE genlerinin mutasyonların hasta grubu ve kontrol grubundaki sayıları ve yüzdeler değeri tablo4.3'de sıralanmaktadır.

Tablo 4.3: ACE,MTHFR,FVgen Mutasyonlarının Araştırma ve Kontrol Gruplarının Dağılımı

		Hasta Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	p değeri*
Faktör V Leiden	Ht	6(% 12)	5(% 10)	>0.05
	N	44(% 88)	45(% 90)	>0.05
FV R2	Ht	13(% 26)	9(% 18)	>0.05
	N	37(% 74)	41(% 82)	>0.05
MTHFR C677T	Hm	9(% 18)	5(% 10)	>0.05
	Ht	19(% 38)	20(% 40)	>0.05
	N	22(% 44)	25(% 50)	>0.05
MTHFR A1298C	Hm	6(% 12)	2(% 4)	>0.05
	Ht	23(% 46)	23(% 46)	>0.05
	N	21(% 42)	25(% 50)	>0.05
ACE	I / I	5(% 10)	7(% 14)	>0.05
	I / D	27(% 54)	31(% 62)	>0.05
	D / D	18(% 36)	12(% 24)	>0.05

*Ki-kare test

Ht (teterozigot), Hm(homozigot),N(normal),n(birey sayısı), I / I (insesiyon/insersiyon),I / D(insersiyon/delesyon),D/D(delesyon/delesyon)

5. TARTIŞMA

Koroner arterlerde kalsifikasyon varlığı koroner aterosklerozun kesin bir göstergesidir. Yapılan klinik ve histopatolojik çalışmalar, damar duvarında biriken kalsiyum miktarı ve toplam aterosklerotik plak yükü arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir(60).

Gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini önceden belirlemede koroner arter kalsiyum miktarı ve dağılımının saptanması önemli bilgiler vermektedir (60).

Asemptomatik kişilerde KAKS'ı 1-10 arasında olanlarda ciddi tıkaçıcı koroner hastalık olma olasılığı düşüktür (<%10). Skor 11-100 arasında ise koroner aterosklerotik hastalık gelişimi hafif derecededir ve ciddi koroner arter tıkaçıcı lezyon bulunma ihtimali % 20 veya altındadır. Orta derecede kardiyovasküler riske sahiptir. Kalsiyum skoru 101 -400 arasında ise koroner aterosklerotik hastalık gelişimi orta derecededir. Nonobstruktif koroner arter lezyonlarının bulunma olasılığı yüksek olup ciddi obstruktif koroner arter lezyonu bulunması da muhtemeldir. Kardiyovasküler risk ise orta-yüksek derecededir. Kalsiyum skoru 400'den fazla ise koroner arteroskleroz gelişimi şiddetlidir ve en az 1 koroner arterde ciddi obstruktif lezyon bulunma olasılığı %50'nin üzerindedir. Kardiyovasküler risk ise yüksek derecededir(68, 69, 70).

EBBT ve ÇKBT koroner arter kalsifikasyon miktarını ve tespitini yapan noninvaziv tanı yöntemleridir. Ancak kalsifikasyon her zaman aterosklerotik luminal daralmanın varlığıyla ve düzeyiyle korelasyon göstermez. EBBT ile KAKS yapılan bir çalışmada, aterosklerotik plak ile kalsiyum ilişkisinin korelasyon gösterdiğini otopsi serilerinde EBBT ve histopatolojik çalışmalarla göstermişlerdir. İnceledikleri 13 kalp ve 38 koroner arter otopsisinde toplam aterosklerotik plak yükünün toplam kalsiyum skoru ile ilişkili olduğunu, ancak toplam plak alanının kalsifiye plak alanına göre 5 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir.(71)

Rumberger ve arkadaşları (56) çalışmalarında otopsi yapılmış kalplerin koroner arterlerindeki toplam kalsifiye plak alanını EBBT ile değerlendirmişler, plak varlığının ve alanının histopatolojik olarak tespiti ile karşılaştırmışlardır. Toplam

koroner arter plak alanı ile koroner arter kalsifikasyonu arasında hem tek bir koroner arter düzeyinde hem de tüm kalp düzeyinde güçlü bir korelasyon bulunmuştur.

Lange ve arkadaşları yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı için yüksek risk taşıyan hasta grubunda kromozom 10 ve Kromozom 6 üzerinde bazı bölgelerin KAKS ölçümleri ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir.(93)

Aterosklerozda son 50 yıl içinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar bir çok risk faktörünü ortaya koymuştur. Bu risk faktörlerinden genetik ağırlıklı olanlar; LDL, VLDL seviyesindeki artış, HDL seviyesindeki azalma, lipoprotein A ve homosistein seviyesindeki artış, aile öyküsü, diyabet ve obezite, hemostatik faktör seviyelerindeki artış, cinsiyet, çevre faktörlerine, yüksek yağ oranı içeren diyetler, sigara, düşük antioksidant seviyeleri, hareketsizlik, infeksiyon ajanları örnek olarak verilebilir (72).

Yapılan çalışmalarda, kardiovasküler hastalıkların ortaya çıkışında bireyler arası farklılıklara neden olan genetik faktörler incelenmiştir. Bilinen risk faktörlerinin kalıtılabilirliği 30-50% arasında bir değerdedir (29). Gelecekte bireylerin, kardiovasküler hastalık riskini tahmin etmek için 20.000–25.000 genin bilgisini kullanarak kişilerin kardiovasküler hastalık riskini tahmin etmek mümkün olacaktır (29). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda kalp rahatsızlıkları için bazı genler üzerinde durulmaktadır. MTHFR homosisteinin metionine dönüşümü için gerekli karbon sentezini sağlar. Homosistinemi arteriyoskleroz için bağımsız risk faktörü olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Termolabil formdaki MTHFR aktivitesinde azalma homosistinemiye yol açar. Bu formun koroner arter hastalığına yol açtığı belirtilmektedir. Homosistein metabolizması için MTHFR enzimi anahtar rol oynamaktadır. Enzimin çok az eksikliği şiddetli hiperhomosistemiye neden olabilmektedir. Hiperhomosistemiye, transsüffürasyon yolu yada homosistein remetilasyonunun metiyonindeki genetik anormallikleri neden olabilmektedir. Buna ek olarak vitamin B12 veya folat eksikliği de hiperhomosistemiye yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalar hastaların birçoğunda hiperhomosisteinin miras bırakıldığı gösterilse bile hiperhomosisteinemi ve venöz tromboza neden olan gen bozuklukları arasındaki ilişkinin doğrudan ve kesin kanıtı bulunmamaktadır. Son on yıl içerisinde yapılan çalışmalarla orta şiddetli hiperhomosisteinemi, tromboz için

risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (29). Şiddetli hiperhomosistemi ile birlikte olan MTHFR eksikliğinin nörolojik anormallikler, ateroskleroz ve tromboza neden olduğuna yönelik çalışmalar da bulunmaktadır. Sonuç olarak MTHFR' nin orta dereceli hiperhomosisteinemi ve ateroskleroz için risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir (30).

Biz çalışmamızda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C genleri için hasta grubu ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda varolan mutasyonlarda istatistiksel anlamlı sonuç elde edemedik.

Kan homosistein düzeyi yüksek olan kişilerin çoğunun MTHFR C677T potimorfizmi için homozigot olduğu gösterilmiştir. Daha sonraları gerek kardiyovasküler gerekse diğer trombotik hastalıklarda MTHFR mutasyonu aranılarak trombozdan sorumlu olup olmadığı üzerinde durulmuştur. Ancak bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda birbirine ters sonuçlar elde edilmiştir (73).

Koroner kalp hastalığı ile MTHFR gen polimorfizmi arasında ilişki açık olmasna rağmen Türk toplumunda bu ilişki anlamlı bulunmamıştır(34). Yapılan bir çalışmada miyokardiyal revaskularizasyon sonrası gelişen major kardiyak olaylarla ile MTHFR gen polimorfizimi arasında ilişki anlamlı bulunmuştur(35). Başka bir çalışmada hem koroner arter hastalığı ve hem de koroner arter hastalığı risk faktörleriyle MTHFR gen polimorfizimi arasında ilişki anlamlı bulunmamıştır (73).

Queffeuou ve ark C677T için homozigot ve düşük folat düzeyi olan 42 yaşında renal arter trombozlu bir vakayı rapor etti. Sigara içmenin C677T homozigot olan hastalarda renal tromboz oluşmasına katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. (74)

Keijzer ve ark. hem C677T mutasyonuna bağlı hiperhomosisteineminin hemde faktör V leiden mutasyonun rekürren venöz trombozis için risk faktörleri olduğu sonucuna vardı. Trombozis riskinin her iki risk faktörüne sahip kişilerde daha yüksek oranda ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir. (95)

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin kardiyovasküler hastalıkların patogenezindeki rolü iyi bilinmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) anjiyotensin I'den anjiyotensin II'ye dönüşümü ve vazodilatatör etkili bradikininin parçalanmasını sağlar. Anjiyotensin II güçlü bir vazokonstriktör madde olup,

hipertrofi uyarıcı etkiye sahiptir. ACE inhibisyonunun sol kalp yetersizliği olan hastalarda mortaliteyi azalttığı, koroner arter hastalığı primer sekonder korumasında etkin olduğu bilinmektedir. Serum ve doku ACE düzeyleri ACE genindeki insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmiyle ilişkilidir. Anjiyotensin II düzeyi homozigot D aleline sahip kişilerde (17. kromozomda bulunan ACE geninin 16. intronundaki 287 baz çiftinin eksikliği), heterozigot veya homozigot I alleli kişilere göre daha yüksektir. ACE gen polimorfizminin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkileri üzerine çelişkili bildiriler mevcuttur. Sol ventrikül hipertrofiyle ACE gen polimorfizmi arasındaki ilişki genel olarak kabul edilmiştir. Buna göre D/D genotipine sahip bireylerde sol ventrikül ve kalp kitlesinin daha fazla olduğu görülmüştür (75,76).

Lange ve arkadaşları Tip-2 diabet ve koroner arter kalsifikasyonu bulunan bir kadın hasta grubunda göstermişitirki diğer risk gruplarından bağımsız olarak koroner arter hastalığında 0.50 oranında herediter faktörler bulunmaktadır. Pfhol ve arkadaşları KAKS yüksek olan hasta grubunda ACE geninde I/D polimorfizmi olduğunu ispatlamışlardır.(93)

Çalışmamızda KAKS 0 ve üzeri olan hasta grubu ile KAKS 0 olan kontrol grubu arasında ACE gen polimorfizmi açısından Kİ-Kare testine göre istatistiki anlamlı sonuç bulunamamıştır. Ancak D allel frekansı açısından değerlendirdiğimizde hasta hasta grubunun D allel sıklığı 0.63 kontrol grubunun D allel sıklığı 0.54 olarak farklılık göstermektedir.

Koroner arter hastalığı olan Türk populasyonunun sağlam kontrollerle karşılaştırıldığı iki ayrı çalışmada D alelinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunduğu gözlenmiştir (77,78). İşbir ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol grubunda D alel frekansı 0.49 tespit edilmiş olup, alışılmışın dışında düşük bulunmuştur (77). Akar ve arkadaşları da Ankara çevresindeki hastalarda D alel frekansını 0.73 gibi oldukça yüksek bir değerde bulmuşlardır. Bu bölgedeki etnik özellikler ACE genotipinin koroner arter hastalığı gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (78).

ACE gen polimorfizmi ve koroner kalsifikasyon arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla Oei ve ark yaptığı çalışmada 2013 vaka içeren çalışmada I/I, I/D ve D/D gen polimorfizmi arasında bağlantı saptanamamıştır.(Rotterdam çalışması). Yapılan bu çalışmada ACE I/D polimorfizmi ile koroner kalsifikasyonu arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Birçok kardiyovasküler risk faktörü bulunmasına rağmen bu risk faktörleleride dikkate alındığında da ACE I/D polimorfizmi ile koroner kalsifikasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak ACE I/D polimorfizminin koroner kalsifikasyon üzerinde minimal bir etkisi olduğu düşünülmekte olup bu hipotezi ispatlamak için daha geniş populasyon çalışmaları gerekmektedir. (94)

Çalışmamızda FV Leiden ve FVR2 genleri için hasta grubu ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda gen mutasyonları açısından istatistiksel anlamlı sonuç eldedemedik.

FV Leiden mutasyonu FV genindeki 1691. pozisyondaki adenin yerine guaninin geçmesi sonucu meydana gelir. Aktive protein-C (APC)'nin antikoagülan etkinlik kazanması için FV in 506. sıradaki amino aside bağlanması gerekir, bu noktanın mutant olması durumunda bu bağlanma gerçekleşemez (79). FV Leiden, normal FV'ye göre yıkım hızı 10 kat daha düşüktür. Bu olay FVa'nin inaktivasyonunu geciktirir ve sonuçta alfa trombin hiperkoagülasyona sebep olur (80). Faktör V Leiden mutasyonu daha çok venöz trombozla ilişkili olup arteriyel hastalıklarla ilişkisi konusunda farklı fikirler mevcuttur(81,82) Koroner arter hastalığında aktive protein-C resistansı (APCR) gibi genetik faktörlerin kolaylaştırıcı bir etki yaratıp yaratmadığı merak konusu olmuştur.

Yapılan bir kısım çalışmada koroner arter hastalığı ve FVL mutasyonu arasında zayıf da olsa bir ilişki bulunmuştur (81). Bununla birlikte Faktör V leiden resistansı ülke, bölge ve etnik gruplara göre farklılıklar gösterdiğide bilinmektedir (83).

Koroner risk faktörleriyle birlikte FV Leiden mutasyonunun varlığı koroner kalp hastalığı için pozitif risk faktörü olarak kabul edilirken (84). Diğer çalışmalarda bu doğrulanmamaktadır (85, 86). Bazı çalışmalarda FV Leiden mutasyonun

aterojenik risk faktörlerini modifiye ederek koroner arter hastalığına yatkınlık sağladığı ifade edilmektedir (87). Bir çalışmada 214916 vakanın 8.6 yıllık takibinde vakaların 704'ünde FV Leiden mutasyonu tespit edilmiş ve FV Leiden mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında miyokard infarktüsü açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada sigara içen MI'lü bayanlarda FV Leiden mutasyonu, sigara içmeyenlerden 32 kat daha fazla bulunmuş ve FV Leiden mutasyonunun koroner risk faktörlerini alterne ederek Mİ riskini artırdığı illeri sürülmüştür (85)

Bazı çalışmalarda ise koroner kalp hastalığı ile FV Leiden mutasyonu arasında ilişki bulunmamıştır (88, 89). 14916 sağlıklı erişkinin 8.6 yıllık takibinde olguların 704'ünde FV Leiden mutasyonu görülmüş ve FV Leiden mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında miyokard infarktüsü açısından anlamlı ilişki yokken, derin ven tromboz sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir (90). Yeni yapılan bir çalışmada femoropopliteal artere anjiyoplasti sonrası restenoz oranı FV Leiden mutasyonu olanlarda olmayanlara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (91). Diğer bir çalışmada ise koroner by pass cerrahisi olan hastaların iki yıl takiplerinde kardiyak mortalite ve FV Leiden mutasyonu arasında herhangi bir bağlantı bulunmamıştır (92)

KAKS 0 in üzerinde olan hastalar ile 0 olan kontrol grubu arasında AKŞ ortalmaları, Sistolik tansiyon ortalaması, LDL-Kolesterol ortalmaları arasında farklılık anlamlı idi. Buna göre belirtilen parametrelerin şiddeti arttıkça toplam kalsiyum skorunda artmaktadır.($p < 0,05$). Lange ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bizim sonucumuz gibi KAKS değerleri ile AKŞ ortalmaları, Sistolik tansiyon ortalaması, LDL-Kolesterol ortalmaları arasında farklılıkları anlamlı bulmuşlardır.(93)

Koroner arter hastalığında sigara içiciliği major risk faktörü olarak kabul edilmektedir ancak çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında sigara içiciliği açısından istatistiksel anlamlı sonuç bulamadık. Bu tutarsızlığı hasta grubu ile kontrol grubundan alınan beyanların eksikliğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda KAKS 0 ve üzeri olan hasta grubu ile KAKS 0 olan kontrol grubu arasında ACE, MTHFR ve FV genlerinin mutasyonları arasında

istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte ACE geni D alleli için yaptığımız sıklık ölçümünde hasta grubu ile kontrol grubu arasında farklılık bulunmaktadır. Koroner arter hastalığı ve D alleli sıklığı açısından çalışmamızda bulduğumuz sonucun anlamlı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grupları arasında incelediğimiz gen mutasyonları açısından anlamlı istatistiksel ilişki bulamamakla birlikte, geniş vaka gruplarında yapılacak çalışmaların daha anlamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz

6. SONUÇLAR

1-Koroner arter kalsifikasyonu aterosklerotik sürecin bir parçası olup KAH gelişimi için bağımsız bir belirleyicidir. ÇKBT ile Koroner arter klasiyum yükü non-invaziv olarak kısa sürede belirlenebilir.

2- KAKS 0 ve üzeri hasta grubu ile (25 hasta %70 persantil üzeri, 25 hasta %70 persantil altı) KAKS ve persantil değeri 0 olan kontrol grubu arasında ACE, FV,MTFHR genlerinin mutasyonları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulamadık.

3-ACE geni D aleli sıklığını karşılaştırdığımızda hasta grubumuzda 0.63, kontrol grubunda 0.54 olacak şekilde farklılık bulduk.

4-Açlık kan şekeri,sistolik arteriyel tansiyon,LDL kolesterol açısından yaptığımız değerlendirmede hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark tespit ettik.Buna göre batkımız parametrelerin şiddeti ile KAKS değerleri artmaktadır.

5-Sigara içiciliği açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edemedik.

7. KAYNAKLAR

1. Fox R. Trends in cardiovascular mortality in Europe. *Circulation* 1997; 96: 3817-3821 (1)
2. Türkiye Kalp Raporu 2000. Türk Kardiyoloji Derneği; 13-14 (2)
3. Chambless L, Keil U, Dobson A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease-results from the WHO Monica Project 1985 -1990. *Circulation* 1997; 96: 3849-3859. (3)
4. Blichert-Toft M. An evaluation of the results of treatment. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971; 5: 111-115 (4)
5. Duranceau A, in Sabiston DC Jr, Lyerly HK (eds): *Textbook of surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice.* Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1997, ed 15, p 267. (5)
6. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa: 1377-1387 (6)
7. *Hurt's The Heart.* Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109 (7)
8. *Basic Pathology*, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289 (8)
9. *The Merck Manual of Diagnosis and Theraphy.* Sixteenth Edition. Robert Berkow, M.D., Edito-in-Chief. Andrew J. Fletcher, M. B., B. Chir., Assistant Editor. Published by, Merck Research Laboratories. Division of MERCK CO., INC. Rahway, N.J. 1992. Sayfa, 409-413. (9)
10. Thompson GR: *A Handbook of hyperlipidaemia.* Current Science Ltd. London, 1990 (10)
11. *Atlas of Coroner Artery Disease*, Lippincott - Publishers Türkçesi Yelkovan Yayıncılık 2000; Sayfa 23-54 (11)

12. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi, 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474 (12)
13. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. (13)
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002 (14)
15. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002. Türk Kardiyoloji Derneği web sayfasından ulaşılabilir. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm?wbnum=1600> (15)
16. Babiak J, Rudel LL. Lipoproteins and atherosclerosis. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1987; 1: 515 (16)
17. Mannien V, Huttunen JK, Heinonen OP, et al. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Am J Cardiol 1989; 63: 42H-47H. (17)
18. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL-Cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. Br Med J 1989; 298: 998-1002 (18)
19. Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. Circulation 1989; 79: 8-15 (19)
20. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. Am Heart J. 1991; 121: 1283-1288. (20)
21. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. Arch Intern Med. 1992; 152: 28-34. (21)

22. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. *Circulation* 1996; 94: 857 (22)
23. McGinnis JM, Foege W. Actual causes of death in United States. *JAMA* 1993; 270: 2207 (23)
24. Kesteloot H, Joossens JV. Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P, eds. *Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health*. Oxford: Oxford University Press; 1993; 152 (24)
25. Keys A. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. Cambridge: Harvard University Press; 1980 (25)
26. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979; 42: 294 (26)
27. J. F. Polak, et al. (2003). "Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women: heritability of carotid intima-media thickness." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23(11): 1973-1978 (27)
28. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N. et al. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *National Genetics* 22 (3): 231-238, 1999. (28)
29. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*, 1998; 64: 169-172. (29)
30. Markus HS, Ali N, Swaminathan R, et al. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28: 1739. (30)
31. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*. 1992; 359: 641-4 (31)

32. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R et al: ACE gene polymorphism: Ischemic heart disease and longevity in 10150 individuals. A case-referent and retrospective cohort study based on the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 1997; 95: 2358-67 (32)
33. Marian AJ, Yu OT, Workman R, Greve G, Roberts R: Angiotensin converting enzyme polymorphism is associated with hypertrophic cardiomyopathy as well as sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342: 1073-4 (33)
34. Bostan C, Karcier S, Vural B, Ünaltuna N, Bulur H, Hatemi AC: Hipertrofik kardiyomiyopatili erişkin Türk hastalarda anjiyotensin I dönüştürücü enzim gen polimorfizmi. XVII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 2000; 001, SB 110 (34)
35. Ruddock V, Meade TW. Factor VII activity and ischemic heart disease: fatal and non-fatal events. *Q J Med* 1994; 87: 403–406. (35)
36. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1986; 2: 533–537. (36)
37. De Boever E, De Bacquer D, Braeckman L, et al. Relation of fibrinogen to lifestyles and to cardiovascular risk factors in a working population. *Int J Epidemiol*. 1995; 24: 915–921. (37)
38. Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, Lundblad D. Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin: the Northern Sweden MONICA study. *Atherosclerosis* 1995; 113: 41–53. (38)
39. Cumming AM, Keeney S, Salden A, Bhavnani M, Shwe KH, Hay CR. The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. *Br J Haematol* 1997; 98: 353–355. (39)
40. Bertina RM. Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. *Clin Chem* 1997; 43: 1678– 1683. (40)

41. de Maat MPM, Green F, de Knijff P, Jespersen J, Kluft C. Factor VII polymorphisms in populations with different risk of cardiovascular disease. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 1997; 17: 1918-1923. (41)
42. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1995; 332: 912–917. (42)
43. Rahimtoola SH. The Hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-21. (43)
44. Ross Jr. Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary artery disease and hibernation. *Circulation* 1991; 83: 1076-83. (44)
45. Braunwold E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for hibernating myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467-70 (45)
46. Ertuş FS. Koroner anjiografi: Candan İ, Oral D. *Kardiyoloji*, Ankara Üniv Tıp Fak A.Ş, Bölüm 2, Chapter 11, Sayfa: 229-261. (46)
47. Türk Kardiyoloji Derneği Araştırma Raporu 2004; 32: 38-43 (47)
48. Schmermund A, Mohlenkamp S, Erbel R. The latest on the calcium story. *Am J Cardiol.* 2002; 21: 90 (10C): 12L-14L. (48)
49. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103: 934-40. (49)
50. Burke AP, Kolodgie FD, Farb a, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodelling. *Circulation* 2002; 105: 297-303. (50)
51. Prokop M, Galansky M, Van Der Molen A, et al. *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body.* 1st edition Stuttgart. Newyork, Thieme 2003; 761-807. (51)

52. Horiuchi J, Yamamoto H, Akiyama Y, et al. Coronary Artery Calcium Scoring Using 16-MDCT and a Retrospective ECG-Gating Reconstruction Algorithm. *AJR* 2004; 183: 103-108. (52)
53. Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 1175-1192. (53)
54. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Morphological predictors of arterial remodeling. *Circulation* 2002; 105: 297-303. (54)
55. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103: 934-940. (55)
56. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam tomography and coronary atherosclerotic plaque area: A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157-2162. (56)
57. Akata D. Koroner kalsiyum skorlama ve koroner arter hastalığı riskini belirlemedeki rolü. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi Antalya* 2005; 239-241 (57)
58. Schmermund A, Mohlenkamp S, Erbel R. The latest on the calcium story. *Am J Cardiol* 2002; 21: 90 (10C): 12L-14L. (58)
59. Erdoğan N, Altın L, Altunhan Ş. Elektron tomografi ile saptanan koroner arter kalsifikasyonunun yaş ve cinsiyet ile ilişkisi. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2003; 9: 466-470 (59)
60. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-832. (60)

61. Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, et al. Differences in prevalence and extent of coronary calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J CardioJ* 1993; 72: 247-254. (61)
62. Schoepf J, Christoph R, Becker A, et al. CT of Coronary Artery Disease. *Radiology* 2004; 232: 18-37. (62)
63. Herzog C, Britten M, Balzer J, et al. Multidetector-row cardiac CT: diagnostic value of calcium scoring and CT coronary angiography in patients with symptomatic, but atypical, chest pain. *Eur Radiol* 2004; 14: 169-177. (63)
64. Bree JF, Sheedy PF, Shwartz RS, et al. Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease: works in progress. *Radiology* 1992; 185: 435-439. (64)
65. Rumberger JA, Brundage BB, Rader DJ, et al. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 243-252. (65)
66. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, et al. Electron Beam Computed Tomographic Coronary Calcium Score Cutpoints and Severity of Associated Angiographic Lumen Stenosis. *JACC* 1997; 29(7): 1542-1548 (66)
67. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Morphological Predictors of Arterial Remodeling in Coronary Atherosclerosis. 2002 American Heart Association, Inc. *Circulation* 2002; 105: 297. (67)
68. Ropers D, Moshage W, Daniel WG, et al. Visualization of coronary artery anomalies and their anatomic course by contrast-enhanced electron beam tomography and three-dimensional reconstruction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 193-197. (68)
69. Lee JJ, Kang DS. Feasibility of electron beam tomography in diagnosis of congenital heart disease: comparison with echocardiography. *Eur J Radiol* 2001; 38: 185-190. (69)

70. Erdoğan N, Altın L, Altuncan Ş. Elektron beam tomografi ile koroner arterlerdeki kalsiyum miktarının saptanması. Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi 2002; 8: 533-537 (70)
71. Cerqueira MD. EBCT: Identifying the "Vulnerable Patient" CME. 51 st Scientific Session of the American Collage of Cardiology Atlanta, Georgia.2002; (3): 17-20 (71)
72. Lusis, A. J. (2000). "Atherosclerosis." Nature 407(6801): 233-41. (72)
73. Verhoef P, Kok FJ, Kluitmans AJL, et al (1997). The 677C-T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: Associations with plasma total homocysteine levels and risk of coronary atherosclerotic disease, atherosclerosis 1997; 132: 105 (73)
74. Queffeuilou G, Michel C, Vrtovsnik, F; et al. Hyperhomocysteinemia, low folate status, homozygous C677T mutation of the methylene tetrahydrofolate reductase and renal arterial thrombosis. Clin Nephrol 2002; 57: 158-162. (74)
75. Nakahara K, Matsushita S, Matsuoka H, et al: Insertion/Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects heart weight. Circulation 2000; 101: (75)
76. Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Kinoshita M: DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90: 2622-8 (76)
77. Isbir T, Yilmaz H, Agachan B, Aydin M, Isbir CS: Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and coronary artery disease. IUBMB Life 1999; 48: 205-7 (77)
78. Akar N, Aras O, Omurlu K, Cin S: Deletion polymorphism at the angiotensin-converting enzyme gene in Turkish patients with coronary artery disease. Scand J Clin Lab Invest 1998; 58: 491-5 (78)
79. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C.Nature. 1994; 5; 369: 64-67. (79)

80. Bertina RM: Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. *Clinical chemistry*. 1997; 43: 1678-83. (80)

81. Doggen CJM, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR: Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors. Increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation*. 1998; 97: 1037. (81)

82. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1995; 332: 912-17. (82)

83. Ress DC, Cox M, Cleeg CB. World distribution Factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-34. (83)

84. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anti-coagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82: 1989-93. (84)

85. Inbal A, Freimark D, Modan B, Chetrit Angela, Matetzky S, Rosenberg N, Dardik R, Baron Z, Seligsohn U. Synergistic Effects of Prothrombotic Polymorphisms and Atherogenic Factors on the Risk of Myocardial Infarction in Young Males. *The American Society of Hematology. Blood* 1999; 3,7: 2186-90. (85)

86. Demarmels Biasiutti F, Merlo C, Furlan M, Sulzer I, Binder BR, Lammle B. No association of APC resistance with myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1995; 6: 456-59. (86)

87. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Longstreth WT, Raghunathan TE, Koepsell TD, Reitsma PH. Factor V Leiden (Resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 1997; 89: 2817-21. (87)

88. Prohaska W, Mannebach H, Schmidt M, Gleichmann U, Kleesiek K. Evidence against heterozygous coagulation factor V 1691 G-->A mutation with resistance to activated protein C being a risk factor for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Mol Med.* 1995; 73: 521-24. (88)
89. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N. Engl J Med.* 1995; 332: 912-17. (89)
90. Benchimol D, Bonnet J, Benchimol H, Drouillet F, Duplaa C, Couffignal T, Desgranges C, Bricaud H. Biological risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol.* 1993; 38: 7-18. (90)
91. Vallus G, Dlustus B, Acsády G, Papp Z, Skopál J, Nagy Z, Prohászka Z, Romics L, Karádi I, Nagy B. Factor V Leiden and apolipoprotein E genotypes in severe femoropopliteal atherosclerosis with restenosis. *Clin Chim Acta.* 2007; 377: 256- 60. (91)
92. Völzke H, Kleine V, Robinson DM, Grimm R, Hertwig S, Schwahn C, Eckel L, Rettig Reninangiotensin system and haemostasis gene polymorphisms and outcome after coronary artery bypass graft surgery. *Int J Cardiol.* 2005; 98: 133-39. (92)
93. Leslie A. Lange, Ethan M. Lange, Lawrence F. Bielak, Carl D. Langefeld, Sharon L. Kardina, Patrick Royston, Stephen T. Turner, Patrick F. Sheedy, II, Eric Boerwinkle and Patricia A. Peyser, Autosomal Genome-Wide Scan for Coronary Artery Calcification Loci in Sibships at High Risk for Hypertension, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22; 418-423
94. F Sayed-Tabatabaei, A Schut, V Arias, A Bertoli-Avella, A Hofman, J Witteman, and C M van Duijn, Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular morbidity and mortality: the Rotterdam Study, *J Med Genet.* 2005 January; 42(1): 26–30.
95. Inbal A, Freimark D, Modan B, Chetrit A, Matetzky S, Rosenberg N, Dardik R, Baron Z, Seligsohn U. Synergistic effects of prothrombic polymorphism and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males. *Blood* 1999; 93: 2186-90.

EK-1



T. C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

Sayın : B.30.2.CUM.0.1H.00.00-06/64

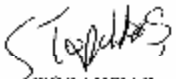
Konu :

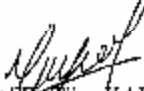
07.11.2006

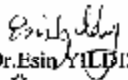
Karar No:2006 -7/6


Araştırma Görevlisi Dr.Aytekin AKYILDIZ'a ait "Koronar arter hastalıklarında, kalsiyum skoru ile MİFHR, ACF ve, Faktör V gen mutasyon frekanslarının karşılaştırılması" konulu Tıpta Uzmanlık Tezinin Yerel Etik Kurul Kararında uygun olduğuna;


Karar Verilmiştir.


Prof.Dr.Suat TOPAKTAŞ
Yerel Etik Kurul Başkanı


Prof.Dr. Tijen KAYA
Üye

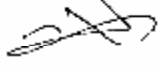

Doç.Dr.Esin YILDIZ
Üye


Doç.Dr.Sahin YILDIRIM
Üye


Prof.Dr.İlyas DÖKMETAŞ
Üye

Prof.Dr.Dilara İÇAĞASIOĞLU
Üye
(Kongrede)

Doç.Dr.Hatice PINARBAŞI
Üye


Yrd.Doç.Dr.Özen KARADAĞ
Üye

EK-2

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOMİSYON BAŞKANLIĞI
YÖNETİM KURULU KARARLARI**

KARAR TARİHİ
14/11/2006

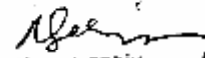
TOPLANTI SAYISI
2006/16

KARAR NO
13

Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu, Prof.Dr.Hüseyin SARI başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

KARAR NO: 13- Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından desteklenmesine karar verilen, Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Cesur GÜMÜŞ danışmanlığında yürütülecek olan ve Arş.Gör.Aytekin AKYILDIZ'a alt "Koronar Arter Hastalıklarında, Kalsiyum Skoru İle MTFHR, ACE ve Faktör V Gen Mutasyon Frekanslarının Karşılaştırılması" konulu tıpta uzmanlık tez projesinin, Tıp Fakültesi Dekanlığı'ndan geldiği şekliyle kabulüne ve projenin çalışmaları için 8.000,00.-YTL mali destek verilmesine,

Oybirliği ile karar verildi.


Nursel ÇERİK
Raportör