

**T.C
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİNDEN
KORONER ARTER KALSİYUM SKORU VE
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI
İLE
PLAZMA ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. OKAN ER

ANKARA-2012

**T.C
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİNDEN
KORONER ARTER KALSİYUM SKORU VE
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI
İLE
PLAZMA ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. OKAN ER**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. BEYHAN ERYONUCU**

ANKARA-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince yetişmemde emeklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden hem mesleki hayatımda hem de sosyal hayatta faydalandığım çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Beyhan ERYONUUCU'ya, araştırma görevlisi olduğum süre boyunca sıkıştığım anlarda hep desteğini hissettiğim hocam sayın Doç. Dr. Yusuf SELÇOKI'ye, hocalarım sayın Yrd. Doç. Dr. İnci Aslı ATAR, sayın Yrd. Doç. Dr. Muhammed Bora DEMİRÇELİK, sayın Yrd. Doç. Dr. Özgül Malçok GÜREL ile asistanlığımın ilk 2 yılında beraber olabildiğimiz sayın Uz. Dr. Aydın KARANFİL'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Acısıyla tatlısıyla hayatı ve işleri paylaştığımız araştırma görevlisi meslektaşlarıma, anjiyo laboratuvarı ve servis personelimiz ile İlkay Hemşire'ye teşekkür ederim.

Eğitim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın Prof. Dr. Ömer GÖKTEKİN'e, kalp damar cerrahisi, dahiliye ve göğüs hastalıklarının değerli hocalarına da ayrıca teşekkür ederim.

Bu mutlu günlerimde yanımda olmasını gerçekten istediğim rahmetli anne ve babacığım ile onların eksikliğini her zaman tamamlamaya çalışan sevgili abla ve ağabeyime teşekkür ederim. Hayatımı en güzel renkler ile renklendiren, her zaman olduğu gibi asistanlık sürecinde de en büyük yardımcım, sevgili eşim Dr. Aslıhan Banu ER'e ve gözümüzün aydınlığı biricik kızımız Habibe Reyyan'a varlıklarıyla bana yaşatmış oldukları mutluluk için teşekkür ederim.

03.04.2012

Dr. Okan ER

ÖZET

Dünyadaki ölüm sebeplerinin ilk iki sırasında koroner arter hastalığı (KAH) ve inme yer alır. Bu iki hastalığın ortak patolojisi olan ateroskerozu klinik bulgulara yol açmadan erken dönemde tespit etmede etkinliği bilinen girişimsel olmayan metotlardan; koroner arter kalsiyum skoru (KAKS) ve karotis intima mediya kalınlığı (KIMK) ile endotel disfonksiyonu göstergesi olan plazma asimetrik dimetil arjinin (ADMA) düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Prospektif olarak planlanan çalışmada; hastanemizin kardiyoloji polikliniklerine başvuran, klasik KAH risk faktörleri sorgusu neticesinde çok kesitli bilgisayarlı koroner anjiyografi (ÇKBKA) tetkiki yaptırması istenen 80 hastanın, ekokardiyografi (EKO) laboratuvarında her iki karotis arterinin ultrasonunu yaparak KIMK'larını tespit ettik. Çektiğimiz ÇKBKA ile hastaların koroner arterlerini değerlendirdik ve *agatston* skoru ile KAKS'larını hesapladık. Hastalardan aldığımız kan örneklerinden açlık kan şekeri, kreatinin, toplam kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ile trigliserid (TG) serum düzeylerine baktık. Hasta serumlarını - 84 °C'de sakladık. Örnek toplanmasını sonlandırdıktan sonra *tandem mass kromatografisi* ile plazma ADMA seviyelerini tayin ettik. Koroner ve/veya karotis arterlerine daha önceden stent yerleştirilen ve kronik böbrek yetersizliği bulunan hastaları çalışma dışı bıraktık. Çalışmaya aldığımız tüm hastaların verilerini parametrik test olarak ANOVA ile ikincil test olarak *Post-hoc Tukey* ile non-parametrik test olarak *Kruskall-Vallis* testi ve ikincil karşılaştırmalar için *Mann-Whitney U* testi ile değerlendirdik. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında *Ki-kare* ve *Fisher*

çapraz tablo istatistiklerini kullandık. Parametreler arasındaki ilişkiyi *Spearman* korelasyon testi ile inceledik.

Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) risk sınıflamasına göre hastaları on yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık riski açısından düşük, orta ve yüksek olan gruplara ayırdık. Orta ve yüksek riskli hastaların KAKS ve KIMK değerleri arasında zayıf korelasyon izledik. Yüksek riskli hastalarda KAKS değerlerinin düşük-orta riskli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik göstermesinin sebebini kalsifikasyonun, aterosklerozun geç evresinin bir bulgusu olması şeklinde açıkladık. Bu sonuç, aterosklerozun erken döneminde plakların varlığı ve daha geç dönemde kalsifikasyon oluşumu bilgisi ile paralellik göstermektedir.

KIMK değerleri açısından grupları incelediğimizde orta ve yüksek riskli hastalar arasında anlamlı fark bulduk. KIMK değeri arttıkça kardiyovasküler ölümcül olay riski artış göstermekte, ancak bu artış göreceli olarak aterosklerozun daha ileri evrelerinde anlam kazanmaktadır.

Plazma ADMA düzeyleri açısından grupları incelediğimizde, hastaların plazma ADMA düzeyleri ile on yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık riski arasında bir ilişki bulmadık. Endotel disfonksiyonu görüntüleme yöntemleriyle plağın tespit edilemediği dönemde başlar. Asemptomatik düşük risk grubundaki bu hastalarda klasik risk faktörlerinin on yıllık ölümcül kardiyovasküler olay öngörüsü zayıftır.

Bu çalışmada düşük risk grubunda KAKS, KIMK ve ADMA düzeylerine bakmanın klasik risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile elde edilen bilgiye ilave bir bilgi

sağlamadığını, yalnızca orta-yüksek risk gruplarında KAKS, KIMK'ın değerli olduğunu gösterdik.

ANAHTAR KELİMELER: Subklinik Ateroskleroz Belirteçleri, Koroner Arter Kalsiyum Skoru, Koroner Plak, Karotis Intima Mediya Kalınlığı, Plazma Asimetrik Dimetil Arjinin, SCORE

ABSTRACT

Coronary artery disease and stroke are the first and second major reasons of death in the whole world. Their common pathway atherosclerosis, could be assessed in the early stage by non invasive methods. We investigated that the correlation between coronary artery calcium score (CACS), carotid intima media thickness (CIMT) and plasma asymmetric dimethyl arginine (ADMA) levels in this study.

The study was planned prospectively and unicentered. We examined asymptomatic 80 patients and asked them their classical coronary risk factors and drugs. Then we measured that both of the CIMT by doppler ultrasound and calculated the CACS using *agatston* method by 64-multislices computered tomography (MSCT). We also took blood samples from all patients for looking fasting glucose, creatine, total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL) and trigliserid (TG). Blood samples were stored at $- 84$ °C. We assessed the plasma ADMA levels by *tandem mass chromatography* after ending the collection. The patients who had coronary or carotid stents and chronic renal insufficiency were excluded.

We used *ANOVA (Analysis of Variance)* and *Post hoc Tukey* as parametric tests, *Kruskall-Vallis* and *Mann-Whitney U* as non parametric tests. Comparing to cathegorical variables, we used *Ki-Square* and *Fisher* crossing table tests. We investigated the correlation in parameters by *Spearman* test for plaques.

We divided the patients into three groups using SCORE (10-year risk of fatal cardiovascular disease in population) risk model: as a low, moderate and high risky. CACS

and CIMT were poorly correlated in the moderate and high risky groups. CACS levels are statistically higher in the high risky group than low-moderate risky groups. We think about the calcification is advanced sign of the atherosclerosis. The plaques were occurred in the early stages, then they are calcified.

We analysed to the groups for CIMT levels. There were a statistically difference between moderate and high risky groups. If there CIMT levels increase one unit, fatal cardiovascular events will also occur more.

We investigated to the groups for plasma ADMA levels. There were not a correlation with ADMA levels and 10-year risk of fatal cardiovascular disease in the population. Endothelial dysfunction starts in the moment of plaque formation that can not be shown by non invasive methods. The predictive value of SCORE risk model is also poor in this asymptomatic population.

We showed that the analyzing CACS, CIMT and plasma ADMA levels are not necessary in the low risky group. They can not give a new info adding SCORE value for moderate and high risky groups. It is only logical to measure CACS and CIMT for moderate and high risky groups.

KEYWORDS: Subclinical Atherosclerosis Markers, Coronary Artery Calcium Score, Carotid Intima Media Thickness, Plasma Asymmetric Dimethyl Arginine, SCORE

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	i
Özet ve Anahtar Kelimeler.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	v
Kısaltmalar.....	x
Tablo ve Şekiller Listesi.....	xii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Kardiyovasküler Hastalık.....	3
2.1.1. Aterosklerotik KAH.....	3
2.1.2. Aterosklerotik KAH epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Aterosklerotik KAH risk faktörleri.....	4
2.1.4. Aterosklerotik KAH ve LDL ilişkisi.....	5
2.1.5. Açlık lipid değerlerinin ölçümü.....	6
2.2. Damar Duvarının Histopatolojisi.....	7
2.2.1. Aterosklerotik lezyonun fizyopatolojisi.....	8
2.2.2. Plak bütünlüğünün bozulması ve akut koroner sendrom gelişimi.....	11
2.3. Subklinik Aterosklerotik Hastalık.....	12
2.4. Subklinik Ateroskleroz Belirteçleri.....	12
2.5. Aterosklerotik KAH Risk Olasılık Modelleri.....	14
2.5.1. Framingham risk modeli.....	14
2.5.2. WHO risk modeli.....	17
2.5.3. SCORE risk modeli.....	19
2.5.4. JBS-2 risk modeli.....	21
2.5.5. QRISK ve QRISK2 risk modelleri.....	22
2.5.6. ASSIGN risk modeli.....	23
2.6. İdeal Bir Risk Modeli Var Mı ?.....	23
2.7. KAKS.....	25
2.7.1. KAKS değerinin öngörü yetisi.....	27
2.7.2. KAKS değerinin hesaplanması.....	28
2.7.3. KAKS değerinin klinik yorumu.....	29
2.8. KIMK.....	30
2.8.1. Doppler ultrason ile KIMK tayini.....	31
2.8.2. KIMK ile KAKS arasındaki ilişki.....	33
2.9. Damar Endoteli ve NO.....	34
2.9.1. Endotel fonksiyonu ve ADMA.....	35
2.9.2. ADMA biyosentezi ve yıkımı.....	36
2.9.3. ADMA düzeylerindeki artışın anlamı.....	39
3. Gereç ve Yöntem.....	40
3.1. Hasta Grubu.....	40
3.2. Hasta Dışlama Kriterleri.....	40

	<u>Sayfa</u>
3.3. Laboratuvar İncelemesi.....	40
3.4. İstatistiksel Analiz.....	41
4. Bulgular.....	42
4.1. Hastaların Kişisel Özellikleri.....	42
4.2. Hastaların Laboratuvar Değerleri.....	43
4.3. Hastaların İlaç Kullanım Durumları.....	44
4.4. Hastaların KAKS, Koroner Plak, KIMK ve ADMA Sonuçları.....	45
4.5. Hastaların KAKS, KIMK ve ADMA Değerleri Arasındaki İlişki.....	46
4.6. Plak Varlığına Göre KAKS, KIMK ve ADMA Değerleri Arasındaki İlişki.....	53
5. Tartışma.....	56
6. Sonuçlar.....	61
7. Kaynaklar.....	63

KISALTMALAR

ABI	: Kol-bacak indeksi (Ankle brachial index)
ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
ASSIGN	: Scottish Intercollegiate guidelines network
BB	: Beta bloker
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CRP	: C reactive protein
ÇKBKA	: Çok kesitli bilgisayarlı koroner anjiyografi
DDAH	: Dimetil arjinin dimetil amino hidroksilaz
EBT	: Electron beam tomography
EDRF	: Endothelium derived relaxing factor
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
eNOS	: Endotelyal NO sentaz
ESM	: Ekstrasellüler matriks
FMD	: Akım ilişkili genişleme (Flow mediated dilatation)
FRS	: Framingham risk skoru
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein (High density lipoprotein)
HU	: Hounsfield unit
iNOS	: İndüklenebilir NO sentaz
IVUS	: Damar içi ultrason (Intravascular ultrasound)
JBS-2	: Joint british society-2
KAH	: Koroner arter hastalığı
KAKS	: Koroner arter kalsiyum skoru

KIMK	: Karotis intima mediya kalınlığı
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein (Low density lipoprotein)
L-NMMA	: NG-mono metil-L-arjinin
MI	: Miyokard infarktüsü
nNOS	: Nöronal NO sentaz
NO	: Nitrik oksit
PRMT	: Protein-arjinin N-metil transferaz
RAAS	: Renin anjiyotensin aldesteron sistemi
SCORE	: Systemic coronary risk evaluation
SDMA	: Simetrik dimetil arjinin
SPECT	: Single photon electron computer tomography
TEKHARF	: Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri
TG	: Trigliserid
THBP	: Tetrahidrobiopterin
TK	: Toplam kolesterol
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- α
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein (Very low density lipoprotein)
WHO	: Dünya sağlık örgütü (World health organization)

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Framingham Risk Modeli.	16
2. On Yıllık KAH Riski.	17
3. WHO Risk Modeli.	18
4. SCORE Düşük ve Yüksek Kardiyovasküler Risk Modelleri.	20
5. Diyabetik Olmayan Erkekler JBS-2 Risk Modeli.	22
6. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Klinik Karakteristikleri.	42
7. Hastaların Laboratuvar Değerleri.	44
8. Hastaların İlaç Kullanımı.	45
9. Hastaların KAKS, Koroner Plak, KIMK ve Plazma ADMA Düzeyleri.	46
10. Hastaların ADMA, KAKS ve KIMK Değerleri Arasındaki İlişki.	47
11. Tüm Hastaların KAKS ve KIMK Sağ Değerleri Arasındaki İlişki.	48
12. Tüm Hastaların KAKS ve KIMK Sol Değerleri Arasındaki İlişki.	49
13. Tüm Hastaların KAKS ve ADMA Değerleri Arasındaki İlişki.	50
14. Tüm Hastaların ADMA ve KIMK Sağ Değerleri Arasındaki İlişki.	51
15. Tüm Hastaların ADMA ve KIMK Sol Değerleri Arasındaki İlişki.	52
16. Plak Varlığına Göre KAKS, KIMK ve ADMA Değerlerinin İlişkisi.	53
17. Plak Varlığına Göre KAKS ve ADMA Değerleri.	54
18. Plak Varlığına Göre KIMK Sağ/Sol Değerleri.	55

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Aterom Plağı Oluşumu.	11
2. KAKS Değerleri ve KAH Sağkalım İlişkisi.	27
3. Karotis Intima Mediya Katmanlarının Doppler Ultrason Görüntüsü.	32
4. ADMA Metabolizması.	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz; damar duvarının intima ve mediya tabakalarını tutan ilerleyici lezyonun lümeni daraltması neticesinde kalp, beyin ve ekstremiteler gibi organ ve uzuvların kanlanmalarının bozulması ile karakterize, arteriyel sistemin her kesimini etkileyebilen, multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1).

Çeşitli risk faktörlerinin etkisiyle ateroskleroz süreci hızlanabilmekte ve daha geniş alanları etkileyerek yaygınlaşabilmektedir. Uzun yıllar boyunca bulgu vermeden varlığını sürdüren aterosklerotik KAH genellikle stabil anjina pectoris olarak karşımıza çıkmaktadır. Vakaların %75'ine yakın kısmında damar lümeninde tıkanıklığa yol açmayan aterosklerotik plakların komplike olup yırtılması sonucu ekstrasellüler matriks (ESM) elemanları kan ile temas eder. Trombosit adezyonu ve agregasyonu ile trombus oluşur. Bu trombusun arteriyel lümeni tıkanması neticesinde etkilenen organa göre akut koroner sendrom, akut serebrovasküler olay ve periferik arter tıkanıklıkları gibi hayatı veya organları tehdit eden acil durumlar oluşmaktadır (2, 3).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün açıkladığı sağlık raporuna göre dünya üzerindeki erişkin insan ölümlerinin en sık sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (4). Aterosklerotik KAH olanlarda ölümcül ve/veya sakatlayıcı durumlara ait kişisel riskin öngörülmesi, tedavi yönetimi ve yoğunluğunun belirlenmesi ve sonuç olarak sağkalımın artırılması hedeflenmektedir. Bu nedenle subklinik dönemde arteriyel sistem girişimsel olmayan tetkikler ile taranmaktadır. Subklinik aterosklerozun derecesiyle ileride oluşabilecek ölümcül kardiyovasküler olayları öngörmek için asemptomatik hastalarda çeşitli

kardiyovasküler risk modelleri oluşturulmuştur. KAKS değerinin, asemptomatik popülasyonda kardiyovasküler ölüm veya ölümcül olmayan miyokard infarktüsünü (MI) öngörmedeki prognostik önemi ile ilgili geniş ölçekli çalışmalar yapılmıştır. Bu tetkiklerden ÇKBKA ile KAKS değeri hesaplanarak, gelecek 5 yılda koroner olay risk yüzdesi tayin edilebilmektedir (5). 1293 hastanın ortalama 4,3 yıl takip edildiği bir çalışmada, KAKS değerinin kardiyak risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner olayları öngördüğü gösterilmiştir (6). Karotis arter ultrasonu ile KIMK ölçülerek inme ve kardiyovasküler olay risk yüzdesi tespit edilebilmektedir (7-10). ADMA; vazodilatatör, antiagregan, antiadeziv, antiaterojenik etkileri bulunan, endotel fonksiyonları ve damar tonusundan sorumlu molekül olan nitrik oksit (NO) sentezinin endojen inhibitörüdür. Yapılan çok sayıda çalışmada plazma ADMA seviyesinde artış ve nihayetinde NO sentezinde azalmaya yol açan bir çok klinik durum ateroskleroza uygun ortam oluşturmaktadır (11-13). Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara kullanımı, kalp yetersizliği ve akut koroner sendrom durumlarında plazma ADMA seviyesinin anlamlı derecede arttığı görülmüştür (14-20). Biz bu çalışmada endotel disfonksiyonunun göstergesi olan plazma ADMA seviyelerinin subklinik ateroskleroz belirteçleri ile ilişkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyovasküler Hastalık

Kalp ve kan damarlarının hastalanması neticesinde; koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları, hipertansiyon, romatizmal kalp hastalıkları, doğumsal kalp hastalıkları ve kalp yetersizliği gibi karşımıza çıkan çok çeşitli klinik tablolar çağımızın en önemli sağlık problemleridir. KAH olmayıp da diğer aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanların gelecekteki kardiyovasküler riskinin, KAH olanlarla aynı olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle bahsedilen aterosklerotik hastalıklar KAH eş değeri olarak kabul edilmektedir (21).

2.1.1. Aterosklerotik KAH

Koroner arter duvarında genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi ile endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri ve inflamasyon hücrelerinin uyarılarak plak oluşumuna sebep olduğu, stabil anjina pektoristen akut koroner sendroma kadar geniş bir perspektifte kliniğe yol açabilen, kalp kasının iskemisi veya nekrozu ile sonuçlanan bir hastalıktır.

2.1.2. Aterosklerotik KAH epidemiyolojisi

KAH olmayanlarda yaşam boyu kardiyovasküler risk 40 yaşındaki erkekler için %49, aynı yaşta kadınlar için %32 olarak bulunmuştur. 70 yaşındaki erkeklerde yaşam boyu kardiyovasküler risk %35 iken kadınlarda %24'tür (22).

Kardiyovasküler mortalitenin Türkiye'deki oranları konusundaki tahminlerimiz Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması sonuçlarına dayanmaktadır. TEKHARF çalışmasında 12 yıllık izlem verileri KAH mortalitesinin 45-74 yaş grubunda erkeklerde %8.2, kadınlarda %4.3 olduğunu bildirmiştir (23).

2.1.3. Aterosklerotik KAH risk faktörleri

KAH tanısı alan hastaların %90'ından fazlasında en az bir kardiyovasküler risk faktörü tespit edilmiştir (24). Dünya genelinde 52 ülkeden hastaların dahil edildiği bir çalışmada, ilk MI için popülasyona atfedilen riskin %90'ından fazlasında değiştirilebilir dokuz risk faktörü sorumlu tutulmuştur. Bunlar sigara içiciliği, hiperlipidemi (toplam kolesterolün 200 mg/dL'den, LDL'nin 130 mg/dL'den yüksek ve HDL'nin erkeklerde 40 mg/dL'den, kadınlarda 50 mg/dL'den düşük olması), hipertansiyon, diyabet, şişmanlık, beslenme, fiziksel aktivite, alkol kullanımı ve psikososyal faktörlerdir (25). Değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile KAH, inme ve diyabet önenebilir, bu hastalıkların görülme sıklığı azaltılabilir.

KAH gelişiminde rol oynayan değiştirilemez risk faktörleri ise; erkekler için 45, kadınlar için 55 yaşından büyük olmak, erkek cinsiyetinden olmak, 55 yaşından küçük ve erkek olan birinci dereceden bir yakınında veya 65 yaşından küçük ve kadın olan birinci dereceden bir yakınında KAH olması ile etnik ve genetik kalıttır.

Risk faktörlerinin bir arada görülmesi ise bireylerin KAH riskini katlayarak arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalık riski, risk faktörlerinin artmasıyla orantılı olarak artar (26). Risk faktörleri kullanılarak bireylerin gelecekteki kardiyovasküler hastalık riski öngörülebilir.

2.1.4. Aterosklerotik KAH ve LDL ilişkisi

Serum LDL düzeyleri 25-60 mg/dl arasında fizyolojik olarak güvenlidir. Hayvan çalışmalarında aterosklerozun gelişmediği LDL düzeyi genellikle 80 mg/dl'nin altındaki değerlerdir (27). Yenidoğan LDL düzeyi düşük düzeylerin güvenli olduğunu gösterircesine yaklaşık 30 mg/dl kadardır. Ailesel hipobetalipoproteinemi sonucu aşırı düşük LDL düzeyi olanlarda yaşam süresinin daha uzun olduğu izlenmiştir (28).

KAH olmayan erkek ve kadınların LDL seviyeleri ile yeni başlayan KAH arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. 100 mg/dl'nin üzerindeki LDL seviyelerinin aterojenik olduğu görülmüştür (29-35).

Sadece total kolesterol seviyesini <150 mg/dl (LDL <100 mg/dl)'nin altında tutmayı başarabilen toplumlarda yaşam boyu klinik KAH'ın neredeyse hiç izlenmediği görülmüştür (36-42).

Ateroskleroz genellikle adölesan ve erişkinliğin erken dönemlerinde koroner arterlerin makropatolojik örneklerinde izlenmektedir (43-45). Genç erişkinlik dönemindeki kolesterol seviyelerindeki artış hayatın ilerleyen dönemlerinde KAH insidansında artış ile birlikte (46-48). Özellikle hiperkolesteroleminin genetik formlarında diğer risk faktörlerinin tamamen yokluğunda bile tek başına yüksek LDL seviyelerinin KAH'a yol açtığı çok açık bir şekilde gösterilmiştir (27).

Serum LDL düzeyi; <100 mg/dl optimal (yaşam boyu KAH riski çok düşük), 100-129 mg/dl optimale yakın, 130-159 mg/dl sınırda yüksek, 160-189 mg/dl yüksek, >190 mg/dl çok yüksek risk grubu olarak çalışmalarda belirlenmiştir (37, 38). Yüksek TG düzeyleri (>150 mg/dl), düşük HDL (<40 mg/dl) ve küçük LDL partiküllerinin varlığı

durumu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır. Bu durum metabolik sendromun varlığının da göstergesidir.

2.1.5. Açlık lipid değerlerinin ölçümü

Açlık lipoprotein profili, TK, LDL, HDL, VLDL ve TG düzeylerinden oluşur. 20 yaşında ve sonrasında en az her beş yılda bir lipid profiline bakılmalıdır. Çoklu risk grubunda ölçümler daha sık tekrarlanmalıdır. Açlık ölçümü yapılmamışsa sadece TK ve HDL değerlendirilebilir. Düşük risk grubundaki (0-1 risk faktörü olanlar) kişilerde HDL >40 mg/dl ve TK <200 mg/dl ise ileri değerlendirme gerekmez. Ancak çoklu risk grubunda (2 ve üzeri risk faktörü var ise) klinik değerlendirmeye rehber olması maksadıyla lipid profiline bakılması önerilir.

En az 9-12 saat açlık neticesinde alınan kan örneklerinde TG ve LDL ölçümünü de içeren lipid değerlendirmesi yapılır. Kişiler kan alımından önce hemokonsantrasyondan kaçınmak amacıyla en az 5 dk oturmalıdırlar. Kan örnekleri, antikoagülan olmayan veya etilen diamin tetra asetik asitli (EDTA) tüplere alınmalıdır. Plazma değerleri serum değerlerinden %3 daha düşüktür.

Lipid ölçümü akut hastalıklar, travma, cerrahi, enfeksiyon, inme ile kilo kaybı, rejim diyeti ve hamilelik gibi durumlarda yapılmamalıdır. Hastaneye akut koroner sendrom veya koroner girişim amacıyla başvuranlarda lipid ölçümü, başvuru esnasında veya 24 saat içerisinde gerçekleştirilmelidir. Bu değerler klinisyenin taburculukta LDL düşürücü tedaviye başlamasında rehber olabilir. LDL seviyeleri koroner olay sonrasında ilk 1-2 saatte düşmeye başlar ve 24-48. saatlerde belirgin olarak düşer ve haftalarca bu düşük seviyede kalır. Hastanede görülen başlangıç LDL düzeyi hastanın normal LDL düzeyinin altında

olabilmektedir. Akut dönemdeki bu değerler LDL düşürücü tedaviye başlamak için rehberlik eder.

LDL genellikle açlık TK, TG ve HDL düzeylerinin ölçülmesi ile hesaplanır. Bu dolaylı ölçüm için TG düzeyinin 400 mg/dl'nin altında olması gereklidir. Bu durumda TG değerinin beşte biri yaklaşık olarak VLDL düzeyini bize verir. TK; LDL, HDL ve VLDL'nin toplamından oluştuğuna göre; $LDL = TK - [HDL + (TG / 5)]$ tir (49).

Ölçümlerin çoğu venöz yolla alınan kandan yapılmaktadır. Parmak ucu kanından da TK, TG ve HDL için ölçüm yapılabilmektedir. Doğru sonuçlar için doku sıvısının dilusyonunu minimize ederek örnek almak çok önemlidir. Framingham kalp çalışması sonuçlarına göre, serum kolesterol düzeylerindeki artışların artmış KAH'a bağlı ölüm ile birliktelik gösterdiği bulunmuştur (35, 46).

2.2. Damar Duvarının Histopatolojisi

Vücudumuz arteriyel sistemindeki damar duvarı 3 katmandan oluşmuştur. Lümeniden dışa doğru sırasıyla intima, mediya ve adventisya katmanları vardır. Damar lümeni ile iç elastik tabaka arasında tek sıralı kübik epitelden oluşan intima tabakası yer alır. İntima kollajen, ESM ve düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Hayatın ilk yıllarında insanların genelinde egzantrik intimal kalınlaşma görülmektedir. Daha sonraki yıllarda aterosklerotik lezyonların sıklıkla bu bölgelerden geliştiği gözlenmiştir. Bu katmandaki yaygın kalınlaşma ise yaşlanmanın doğal bir süreci olarak izlenmektedir.

Mediya, damar duvarının iç ve dış elastik katmanları arasında yer alan ve düz kas hücreleri ve ESM'den zengin bir kısımdır. Adventisya ise dış elastik katmanın dış kısmıdır. Ateroskleroz patogenezinde daha az öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Fibroblast, mast

hücreleri gibi az sayıda hücre ve damarı besleyen *vaso vasorum* ismindeki damarcıklar ile kollajen fibrilleri içerir.

2.2.1. Aterosklerotik lezyonun fizyopatolojisi

Ateroskleroz hayatın ilk yıllarında başlar, yavaş bir şekilde ilerler. Genellikle orta ve ileri yaşlarda KAH şeklinde kendini gösterir. Ateroskleroz patogenezinde çeşitli teoriler vardır. Virchow tarafından öne sürülen teoriye göre; çeşitli travmalar ile damar endotelinin bütünlüğünde bozulma olur ve subendotelyal tabaka açığa çıkar. Dolaşımda bulunan monositler makrofajlara dönüşerek inflamasyonla seyreden tamir ve hatalı iyileşme sürecini başlatırlar. Neticede dejeneratif lezyonlar oluşur.

Bir diğer teori de lipid infiltrasyon teorisidir. Buna göre; aterosklerozun sebebi hiperlipidemi ve özellikle hiperkolesterolemidir. Dolaşımda fazla miktarda bulunan aterojenik lipoproteinler oksidasyona uğrarlar ve damar duvarında birikerek lezyonlara yol açarlar.

Aterogenezin ilk evresi hayatın erken dönemlerinden itibaren başlayan yağlı çizgilenmelerdir. Bu çizgilenmelerin histopatolojisinde LDL fagosit etmiş makrofajlar izlenir. İkinci evrede lipidden zengin bir çekirdek etrafında fibröz plaklardan oluşan bir skar dokusu izlenir. Diğer risk faktörleri bu andan itibaren plak büyümesinde etkilidirler. Üçüncü evre ise plakların yırtılıp damar içi pıhtı oluşumu ile sonuçlandığı stabil olmayan plak dönemidir. Yüksek LDL seviyeleri olgun koroner plak gelişiminde ve plak stabilizasyonunun bozulmasında rol oynar (50-53).

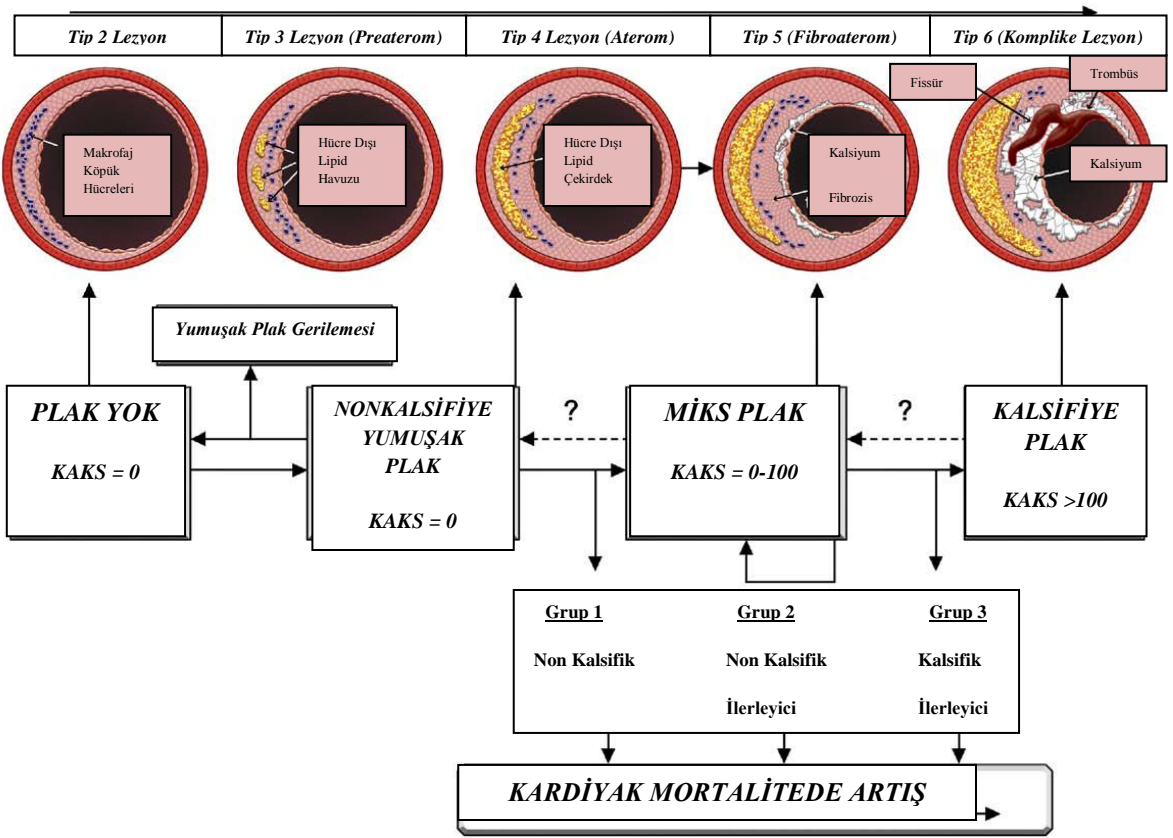
İlerlemiş koroner aterosklerozlu hastalara verilen LDL düşürücü tedaviler plak stabilizasyonunu sağlamayı ve bu sayede akut koroner sendromları önlemeyi hedefler. Erken yaşlarda LDL düşüşü aterosklerotik plak gelişimini yavaşlatır (54, 55).

Aterosklerotik KAH'da kaygan ve antitrombotik özellikte olan endotel, risk faktörlerinin etkisi ile kayganlık özelliğini kaybeder. Yapışkan ve tromboza meyilli hale gelir. Endotelden adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve çeşitli sitokinler salınmaya başlar (56).

Arteriyel dallanma noktaları, duvar *shear* stresinde azalmanın, aterojenik lipidlere geçirgenliğin ve duvar gerilme basıncında artışın olduğu bölgelerdir. Bu bölgelerde türbülansa da artış olduğu için ateroskleroz öncülü lezyonların yerleşimine eğilim gözlenir. Aterosklerozun küçük damarlarda daha sık olmasının nedeni bu damarlarda kan akımının daha yavaş olması ve daha düşük *shear* stresi olmasındandır. Okside LDL, interlökin-1 ve *tümör nekrozis faktör- α* (TNF- α)'yı aktive eder. Bu birincil proinflamatuvar sitokinler interlökin-6'yı aktive ederek karaciğerden akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar. Klinik uygulamada yüksek duyarlıklı C reaktif protein (CRP) olarak adlandırılan bir inflamasyon belirteci kullanılmaktadır (57, 58). CRP değerleri zaman içinde çok fazla değişkenlik göstermez, stabildir. İnflamasyon dışı bir nedenle yükselmez. Oldukça hassas ve ucuz bir testle değerleri ölçülebilir (59). KAH açısından en yüksek risk altındaki grup hem TK/HDL oranı yüksek hem de CRP düzeyleri yüksek olan gruptur. Risk faktörü sayısı ile CRP değeri doğru orantılı olarak artmaktadır (60, 61). Hastanın vücut ağırlığı ile CRP değerleri ilişkilidir. Kilo arttıkça CRP değerleri artar. Plazma fibrinojen değeri inflamatuvar yanıt ve trombotik yanıtı gösterir. Çalışmalarda artmış fibrinojen değerinin koroner riski anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Diğer akut faz reaktanları inflamasyon göstergesi olarak klinikte sık kullanılmamaktadır.

Risk faktörlerinin varlığında plaktaki inflamasyon devam eder ve subendotelyal birikim giderek artar. İntimada biriken LDL inflamatuvar yanıtı bizzat artırır. Okside LDL,

fosfolipid salınımı yolu ile endoteli aktive eder. Hemodinamik stres de adezyon molekül birikimini arttırıp olaya katkıda bulunur. Subendotelyal bölgede biriken monositler, makrofajlara dönüşerek lipoproteinleri yutarlar. Kolesterol esterlerinin makrofajlarda birikimi ile köpük hücreleri oluşur. Makrofajlar bir yandan lipid biriktirirken öte yandan inflamatuvar mediyatörleri salmaya devam ederler. T lenfositleri de intimada birikip proinflamatuvar sitokinleri salmaya devam ederler. T hücrelerinin bir ilginç görevi de makrofajları aktive ederek kollajen, matriks metalloproteinazları ve sitokin salınımını teşvik etmesidir. Böylece aterom plağı dışta fibröz, içte ise lipid çekirdek ve düz kas hücrelerinden oluşan bir yapıya dönüşür ve giderek büyür. İntima ve mediya tabakalarını ilgilendiren bu süreç ilerledikçe lezyonlarda lipidden zengin nekrotik kısımlar kalsifiye olabilirler. Bu dönemde “aterom plakları” izlenir. *Preateroma*, *ateroma* ve *fibroateroma* aterosklerozun ilerlemiş lezyonlarıdır (Şekil 1). İlerlemiş lezyonların sıklığı ergenlik çağından başlayarak gittikçe artar ve 40 yaşından itibaren insanların %35’inde görülür.



Şekil 1. Aterom Plağı Oluşumu (62).

2.2.2. Plak bütünlüğünün bozulması ve akut koroner sendrom gelişimi

Akut koroner sendromlarının çoğunluğu ileri derece darlığa yol açan plaklara sahip olan hastalarda değil hassas plaklara sahip olan hastalarda görülmektedir. Bu hassas plaklar; ince, fibröz bir dış kılıfa ve daha büyük konsantrasyonlarda yumuşak lipid birikimlerine sahiptirler. İnflamasyon hücrelerinin de sayıca daha fazla ve daha aktif olması nedeniyle yırtılmaya son derece hassastırlar. Serum kolesterol konsantrasyonunun statin grubu antihiperlipidemik ilaçlar ile azaltılması hem plağın lipid içeriğini azaltmakta hem de antiinflamatuvar özellik gösterip makrofajların birikimini de azaltarak hassas plakların daha

az aktifleşmesine sebep olmaktadır (63, 64). Fibröz yapıdaki plaklar ise stabildir, içerdiği kollajen ile plak yırtılma riski düşüktür. İnflamasyon yeni kollajen yapımını engelleyerek ve de mevcut kollajeni yıkarak çatıyı zayıflatır (65). T lenfositleri ve mast hücreleri salgıladıkları çeşitli mediyatörler ile fibröz çatıyı zayıflatabilirler. Özellikle T lenfositler makrofajları uyarıp çeşitli matriks metalloproteazların salınımını uyarırlar. Yumuşak ve hassas yapıdaki plaklar ise yırtılmaya ve komplike olmaya meyillidirler. Bu hassas plakların yırtılması sonucu subendotelyal bölge kan ile temas ederek damar duvarında trombüs oluşumu başlar. Böylece anstabil anginadan ST yükselmeli MI'ya kadar değişebilen olaylar zinciri de başlamış olur.

2.3. Subklinik Aterosklerotik Hastalık

Birçok çalışmada ilerlemiş subklinik ateroskerozu olan kişilerin major koroner olaylar açısından hafif aterosklerozlulara göre daha yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir. Subklinik aterosklerozun majör koroner olayların öngörücüsü olduğu bilinmektedir (66-69).

2.4. Subklinik Ateroskleroz Belirteçleri

Asemptomatik erişkinlerde kardiyovasküler riskin belirlenmesi amacıyla *American College of Cardiology/American Heart Assosiation (ACC/AHA)* dernekleri 2010 yılında ortak bir kılavuz yayınlamıştır (70). Buna göre; tüm asemptomatik erişkinlerde kardiyovasküler riskin belirlenmesi amacıyla *Framingham risk skoru (FRS)*, *SCORE risk tablosu* gibi global risk skora sistemleri ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Hipertansiyon ve/veya diyabetlilerde EKG'si ve mikroalbuminüri ek bilgi sağlarken, EKO ile sol ventrikül hipertrofisine bakılması düşünülebilir. Hipertansiyon ve/veya diyabeti olmayanlarda da istirahat EKG'si çekilmesi düşünülebilir.

Orta risk grubundakilere KAKS tayini, KIMK tayini, kol-bacak indeksi (*Ankle Brachial Index=ABI*) yapılabilir. Düşük risk grubundan sadece 40 yaşın üzerindeki diyabetlilerde KAKS tayini yapılması akılcıdır.

Hormon replasman tedavisi veya immunoterapi almayan, diyabet, kronik böbrek yetersizliği, ağır infeksiyonu olmayan ve statin kullanmayan hastalar için; LDL < 130 mg/dl'nin altında olan 50 yaş ve üzeri erkekler ile 60 yaş ve üzeri bayanlarda CRP ölçümü, statin tedavisi alması gereken hastaları belirlemede faydalı olabilir.

Orta risk grubundaki asemptomatik bireylerden; 50 yaşından küçük erkekler ile 60 yaşından küçük bayanlarda CRP ölçümü, hipertansiyon veya diyabeti olmayanlarda mikroalbuminüri tayini, sedanter yaşarken sıkı egzersiz programına başlayacak olanlara efor testi düşünülebilir.

Diyabet varlığından bağımsız olarak tüm asemptomatik erişkinlerde HbA1C ölçümü ve fosfolipaz A2 ile ilişkili lipoprotein düşünülebilir.

Diyabeti olan asemptomatik erişkinlerde, KAH açısından kuvvetli aile öyküsü olanlarda, önceki risk tayininde KAH açısından yüksek riskli olanlarda (KAKS >400 olanlara) miyokard perfüzyon sintigrafisi düşünülebilir. Genetik testler, lipoprotein ve apolipoprotein ölçümleri, natriüretik peptidler, akım ilişkili genişleme (FMD), arteryel katılık ölçümleri, stress EKO, ÇKBKA, plağın manyetik rezonans ile görüntülenmesi ise önerilmemektedir.

Damar duvarında aterosklerozun ilerlemesi neticesinde kompensatuvar lümen genişlemesi olur ve ilk zamanlarda tıkaçıcı KAH oluşmaz. Tıkaçıcı KAH'ın olmadığı bu

dönemde yapılan bilgisayarlı veya klasik koroner anjiyografide lümen darlık izlenemeyeceğinden ateroskleroz tespit edilemeyebilir. Görüntüleme açısı nedeniyle çatlama noktalarında olduğundan küçük darlık tespit edilebilir. Darlık yüzdesini belirlemek için görsel ve/veya bilgisayarlı ölçümler kullanılmaktadır. Darlık derecesi hastalıklı lümen çapı ile komşu hastalısız lümen çapının kıyaslanması neticesinde hesaplanır. Ateroskleroz genellikle diffüz olarak koroner arterin uzun segmentlerini tutar. Birçok hastada normal lümen çapına sahip segmentin olmaması nedeniyle hastalığın ağırlığı olduğundan düşük değerlendirilebilir. Damar yapısının gerçeğinden daha ince olduğu düşünülebilir. Damar içi ultrasonun (IVUS) klinik kullanıma girmesi ile bu sorun giderilmiştir. Damar duvarının 360° olarak izlenmesini sağlar. Açılma nedeniyle klasik anjiyografide hatalı yorumlanabilen darlık yüzdesini, ateroskleroz plağının büyüklüğünü ve yayılımını net bir şekilde gösterir. KAH ön tanısı ile yapılan anjiyografi neticesinde normal koroner arter olarak rapor edilen grubun IVUS'u yapıldığında %48'inde aterosklerotik değişiklikler tespit edilmiştir (71)

2.5. Aterosklerotik KAH Risk Olasılık Modelleri

Toplam kardiyovasküler riskin hesaplanmasında kullanılan risk olasılık modelleri arasında *FRS*, *WHO*, *SCORE*, *Joint British Society-2 (JBS-2)*, *QRISK* ve *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (ASSIGN)* gibi modeller bulunmaktadır.

2.5.1. Framingham risk modeli

1948 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nin Framingham kasabasında yaşayan, 30 ile 62 yaşları arasındaki 5209 kişi çalışmaya dahil edilmiş ve iki yılda bir ayrıntılı fizik muayene,

yaşam tarzı özellikleri ve çeşitli laboratuvar testleri açısından incelenmiştir. 1971 yılında ilk kohortun çocukları, 2002 yılında da torunları çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kişilerin yakın takibi neticesinde hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, obezite, diyabet, sedanter yaşam, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, yaş ve cinsiyetin klasik kardiyovasküler risk faktörleri olarak tanımlanması mümkün olmuştur. KAH'dan birincil koruma ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde bu risk faktörleri kullanılmaktadır.

Yaş, cinsiyet, LDL veya toplam kolesterol, HDL, hipertansiyon, sigara kullanımı ve diyabetin olup olmasına bakılarak 10 yıllık KAH, MI, koroner nedenli ölüm, angina gelişme riski erkek ve bayan cinsiyetlere göre ayrı ayrı hesaplanabilmekte ve hastanın kendi yaş grubundaki olması gereken risk yüzdesi ile gerçek riski karşılaştırılabilmektedir.

Tablo 1. Framingham Risk Modeli (Erkek cinsiyet).

YAŞ	PUAN	LDL-C (mg/dl)	PUAN	HDL-C (mg/dl)	PUAN	PUANLAR	
30-34	-1	< 100	- 3	< 35	2	YAŞ	—
35-39	0	100-129	0	35-44	1	LDL VEYA TC	—
40-44	1	130-159	0	45-49	0	HDL	—
45-49	2	160-190	1	50-59	0	KAN BASINCI	—
50-54	3	≥ 190	3	≥ 60	-1	DİYABET	—
55-59	4					SİGARA	—
60-64	5					TOPLAM	—
65-69	6						
70-74	7						

TC (mg/dl)	PUAN	DİYABETES MELLİTUS	PUAN	SİGARA	PUAN
< 160	- 3	YOK	0	YOK	0
160-199	0	VAR	2	VAR	2
200-239	1				
240-279	2				
≥ 280	3				

Sistolik / Diastolik	< 80	80-84	85-89	90-99	≥ 100
< 120	0 puan				
120-129		0 puan			
130-139			1 puan		
140-159				2 puan	
≥ 160					3 puan

PUAN	10 YILLIK RİSK
<-3	%1
-2	%2
-1	%2
0	%3
1	%4
2	%4
3	%6
4	%7
5	%9

PUAN	10 YILLIK RİSK
6	%11
7	%14
8	%18
9	%22
10	%27
11	%33
12	%40
13	%47
14	≥%56

KAH ve eşdeğer hastalığı olmayan 20 ile 79 yaşları arasındaki 11611 hastanın risk skorlarına bakılmış, 10 yıllık KAH riski üç ayrı grupta tanımlanmıştır (72).

Tablo 2. On Yıllık KAH Riski.

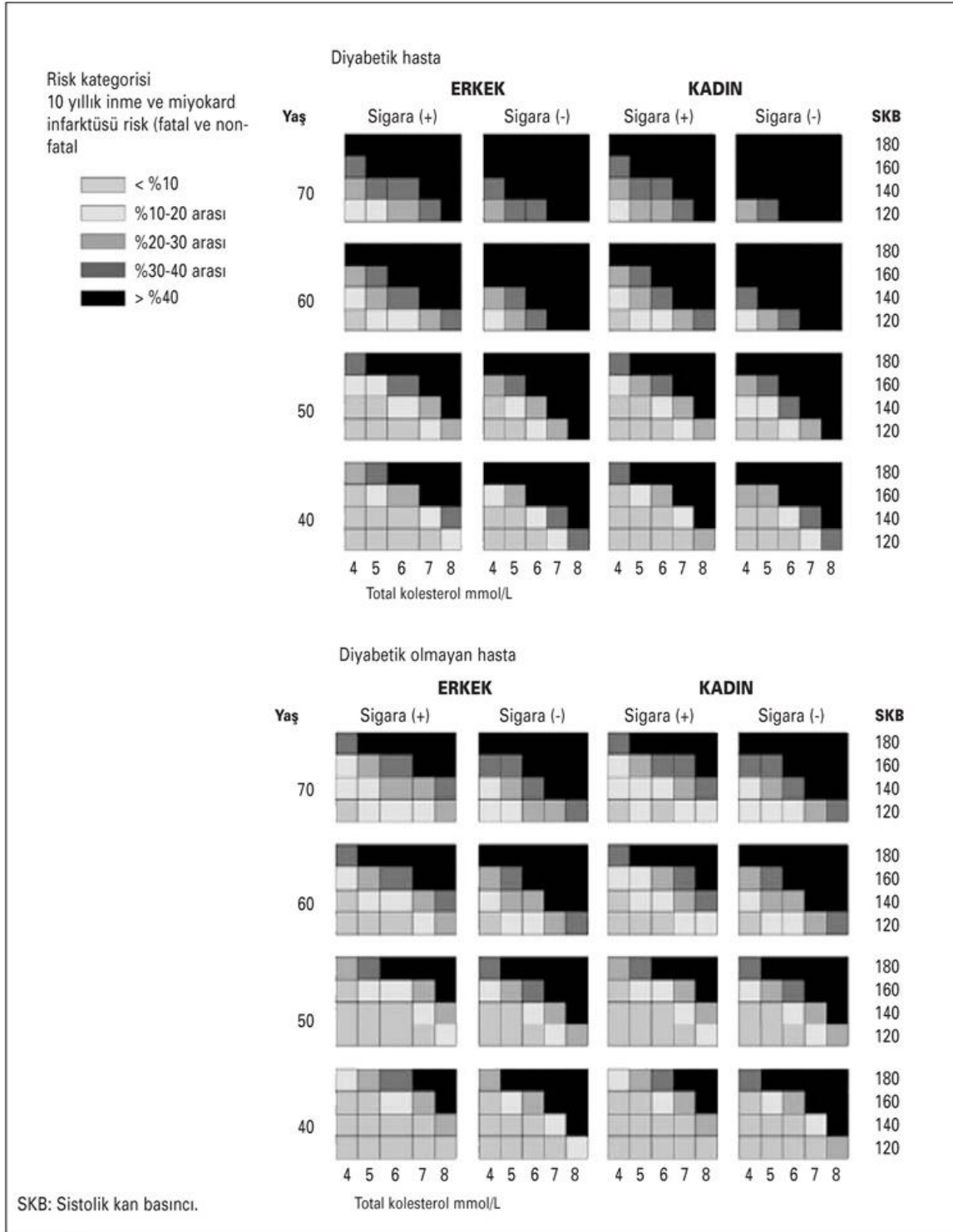
	10 Yıllık KAH riski	% Hasta
Düşük risk	< %10	82
Orta risk	%10-20	16
Yüksek risk	> %20	3

FRS bütün potansiyel kardiyovasküler risk faktörlerini içermemektedir. Farklı popülasyonlarda risk skorlarını tahmin etmedeki rolü konusunda çelişkili sonuçlar olduğundan yeni kardiyovasküler risk skorları oluşturulmuştur (73, 74).

2.5.2. WHO risk modeli

Bu risk modelinde 10 yıllık ölümcül olan/olmayan inme ve KAH riski hesaplanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde maliyet nedeniyle risk modelleri oluşturulmasının ve uygulanmasının zor olduğu göz önüne alınarak bu model oluşturulmuştur (Tablo-3). Bu modelde amaç, gelir seviyesi orta-düşük ülkelerde yaşayan kişilerin kardiyovasküler hastalık riskinin hesaplanarak, risk grubuna göre birincil koruma ve tedavi stratejisini belirlemektir (75).

Tablo 3. WHO Risk Modeli.



2.5.3. SCORE risk modeli

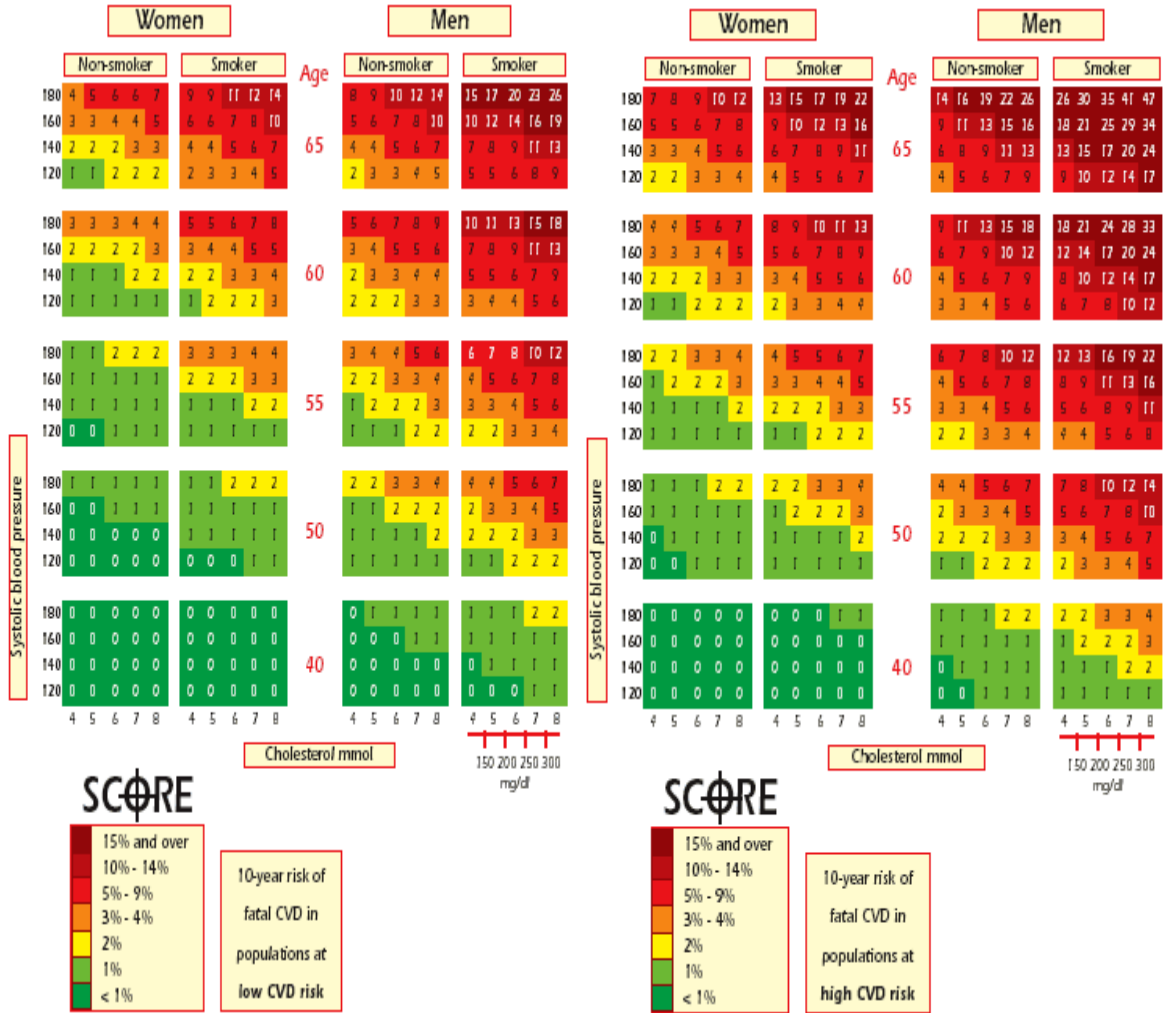
Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2007 yılında risk hesaplama modeli olarak kullanılması önerilmiştir. On iki Avrupa ülkesinde yaşayan 205178 hastanın dahil edildiği ve 3 milyon hasta yılı gözlem değeri taşıyan bir Avrupa skorumu sistemidir. 7000 ölümcül kardiyovasküler olay rapor edilmiştir.

Bu modelde yaş, cinsiyet, total kolesterol düzeyi, sistolik kan basıncı ve sigara içiciliği dikkate alınarak 10 yıllık ölümcül aterosklerotik olay (KAH, inme veya abdominal aort anevrizma rüptürü) riski hesaplanmaktadır (Tablo 4). SCORE risk sınıflaması ile sadece 10 yıllık aterosklerotik ölümcül olaylar değil aynı zamanda KAH'dan ölüm riski de hesaplanmıştır (76). SCORE'a göre dört risk grubu tanımlanmıştır; < %1 düşük risk, %1-5 orta risk, %5-10 yüksek risk ve > %10 ise çok yüksek risk. Biz çalışmamızda yüksek ve çok yüksek risk gruplarını birleştirip, "yüksek risk grubu" olarak kabul ettik.

SCORE risk modelinin eleştirilen yönlerinden bazıları; HDL değerlendirilmesinin risk hesaplama modeline katılmamış olması, herhangi bir yaş grubundaki bayanın erkek cinsiyete göre her zaman daha düşük risk taşıdığı söylene de bayanların erkeklere nazaran KAH'dan daha fazla ölüyor olmasıdır. Sedanter yaşayan kilolu kişilerde ve kuvvetli aile öyküsü olanlarda olağandan düşük risk çıkması, diyabeti olan kadınların olmayanlara göre 5 kat, diyabeti olan erkeklerin ise olmayanlara göre 3 kat yüksek riske sahip olmaları sonuçların değerlendirilmesi aşamasında dikkat edilmesi gereken diğer hususlardır. Son olarak, risk cetveli karmaşık bulunmaktadır ve %10-20-30 gibi risk eşikleri yerine yeni gruplar önerilmiştir. SCORE risk programı, ulusal kalp dernekleri tarafından ülkenin koşullarına uyarlanabilecek şekilde tasarlanmıştır. SCORE programı iki model

içermektedir; Belçika, Fransa, Yunanistan, İtalya, Lüksemburg, İspanya, İsviçre, Portekiz için “Avrupa düşük risk skoru” tablosu, Türkiye ve diğer tüm Avrupa ülkeleri için “Avrupa yüksek risk skoru” tablosu kullanılması önerilmektedir.

Tablo 4. SCORE Düşük ve Yüksek Kardiyovasküler Risk Modelleri.



2.5.4. JBS-2 risk modeli

Bu model 2005 yılında *Joint British Society* tarafından oluşturulmuştur. Sadece 10 yıllık KAH riskini değil, 10 yıllık kardiyovasküler hastalık (KAH, inme ve geçici iskemik atak) riskini de hesaplar. Riskin hesaplanmasında kullanılan majör faktörler; yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, sigara kullanımı ile TK/HDL oranıdır (Tablo 5). Risk oranları olarak 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski $< \%10$ ise düşük risk, $\%10-20$ ise orta risk, $\%20-30$ ise yüksek risk, $> \%30$ ise çok yüksek risk olarak belirlenmiştir. Sadece üç yaş katmanı içermektedir: < 50 , $50-59$ ve ≥ 60 . Bu üç katmanda bulunan kişilerin risk hesaplaması sırasıyla 49, 59 ve 69 yaş için hesaplanmaktadır. Bu modelde yüksek risk grubu hastalar tanımlanmış ve bu hastalarda 10 yıl içinde öngörülen kardiyovasküler risk her zaman $\%20$ 'nin üzerinde olduğu kabul edilmiştir. Yüksek risk grubunda bulunan ve kardiyovasküler risk hesaplamasına gerek olmayan hastalar; KAH, beyin damar hastalığı ve periferik damar hastalığı olanlar, tip 1 ve 2 diyabeti bulunanlar, TK/HDL oranı ≥ 6 olanlar, hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı bulunanlar, diyabetik nefropati dahil kronik böbrek hastalığı bulunanlar, kalıtsal dislipidemisi bulunanlar ve metabolik sendromu bulunanlar olarak belirlenmiştir (77).

diyabet, kronik böbrek hastalığı, atriyal fibrilasyon ve romatoid artrit hastalığını da risk faktörleri arasına katmaktadır (78).

2.5.6. ASSIGN risk modeli

İskoçya'da Dundee Üniversitesi tarafından 2006 yılında oluşturulan ve toplumun 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini hesaplamak için aile öyküsü ve sosyoekonomik durumu da içeren bir modeldir. Günümüzde çok kullanılmamaktadır (79).

2.6. İdeal Bir Risk Modeli Var Mı ?

Risk modelleri kardiyovasküler riskler üzerinden oluşturulmuş birer olasılık hesabıdır. Her risk modelinde farklı risk faktörleri kullanılarak hesaplamalar yapılmaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi birçok risk modeli oluşturulmuştur. Bazı çalışmalarda laboratuvar testleri olarak yüksek duyarlılıklı CRP'nin kardiyovasküler risk hesaplamada kullanılması önerilirken çoğu risk modelinde kullanılması önerilmemektedir. Görüntüleme tekniklerinden KIMK, KAKS ve stres egzersiz testlerinin kardiyovasküler risk modellerinde kullanılabileceği belirtilmiştir, ancak şu anda mevcut risk modelleri laboratuvar ve görüntüleme modellerini kullanmamaktadır (80, 81).

Risk modellerinde yaş grupları oluşturulmuştur. Erken yaşlardaki kişilerin kardiyovasküler risk skorları hesaplanamamaktadır. FRS modelinde 40 yaş öncesi bireylerin 10 yıllık KAH riski hesaplanabilirken diğer risk modellerinde hesaplanamamaktadır. Çoğu risk modelinde ancak 40 yaş ve üzeri bireylerde kardiyovasküler risk hesaplanabilmektedir.

Kullanılan risk skorlarının çoğu Framingham kohortundan elde edilen algoritmaya dayanmaktadır ve kardiyovasküler risk yerine, koroner riski öngörmektedir. Framingham kohortu, göreceli olarak küçük, çoğu beyaz, orta sınıf bir kohorttur. FRS'nin bazı açılardan sınırları da olsa doğru risk cetvellerinin oluşturulmasına yardımcı olmaktadır.

Bazı risk modelleri kardiyovasküler risk olarak kalp yetmezliği, inme ve periferik arter hastalığı riskini hesaplamaktadır. Bu risk modelleri oluşturulurken hastaların tedavi alıp almamaları hesaba katılmamıştır. Oysa günümüzde antihiperlipidemik ve antihipertansif tedavilerin sık kullanılmakta ve risk olasılıklarını nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu sebeple olasılık hesapları daha karmaşık hale gelmektedir. Risk modelleri 10 yıllık KAH veya kardiyovasküler olay geçirme riskini hesaplamaktadır. Hastalar için ömür boyu riski hesaplamamaktadır. Bu nedenle hastalarda sadece belli bir dönem için risk hesaplanabilmektedir.

Kardiyovasküler risk modellerini iyileştirmek için iki yol vardır. Birincisi laboratuvar verilerinin de kardiyovasküler risk hesaplamada kullanılabilmesi, ikincisi ise yaşam boyu kardiyovasküler riskin hesaplanabilmesidir. Görüldüğü gibi şu an için ideal bir model yoktur. Elimizdeki modellerle kardiyovasküler riskin hesaplanması, hastaya riskine göre yaklaşma imkanı vermektedir. Kardiyovasküler hastalık riski veya KAH riski hesaplandıktan sonra bu bilgiler hastalarla paylaşılmalı, gerekli önlemleri almak konusunda ortak bir plan oluşturulmalıdır.

2.7. KAKS

Koroner kalsifikasyon, aterosklerozun *electron beam tomography* (EBT) veya ÇKBKA ile ölçülebilen bir göstergesidir. Koroner arterlerde kalsiyumun varlığı ateroskleroz açısından patognomoniktir (82). Aterosklerotik hastalığın varlığını ve yaygınlığını gösterir. Ancak tıkaçıcı KAH konusunda bilgi vermez. Yüksek KAKS değerlerine sahip kişilerde gelecek 3-5 yıl içerisinde kardiyak olay görülme riskinin 10 kat arttığı gözlenmiştir. Kardiyovasküler olaylar ile ilgili KAKS ölçümünün, klasik risk faktörleri, yüksek duyarlılıklı CRP değerleri ve KIMK'a göre daha değerli olduğu bilinmektedir.

Aterosklerotik plak yükü ile koroner arter kalsifikasyonunun yoğunluğu arasındaki yakın ilişki histopatolojik olarak ve IVUS ile gösterilmiştir (83). KAKS değerlendirmesi, tüm kardiyak plakların yükü hesaplanarak yapılır (84).

ÇKBKA veya EBT tekniği ile kalp diyastolde iken koroner damarlar ince katmanlar halinde dilimlere ayrılır. Düşük kalp hızı hareket artefaktını en aza indirir. Her iki teknik ile koroner kalsiyum tespit edilebilir ve sayısallaştırılarak klinisyene birincil koruma tedavilerinden fayda görebilecek hastaları belirleme konusunda yardım eder (85).

ÇKBKA'da koroner kalsifiye plak varlığı, KAH açısından yüksek duyarlılık ve yüksek negatif öngörü değeri (%98) taşır (86). Fakat tıkaçıcı KAH açısından özgülüğü düşüktür. Anjiyografik olarak belirgin KAH varlığının dışlanmasında KAKS, girişimsel olmayan önemli bir testtir. Genel yaklaşım KAKS değerinin sıfır olduğu vakalara girişimsel koroner anjiyografi yapılmaması, KAKS'ın anjiyografi öncesi bir filtreleme testi olarak kullanılabilmesi yönündedir. Tıkaçıcı olmayan lezyonlarda da kalsifikasyon

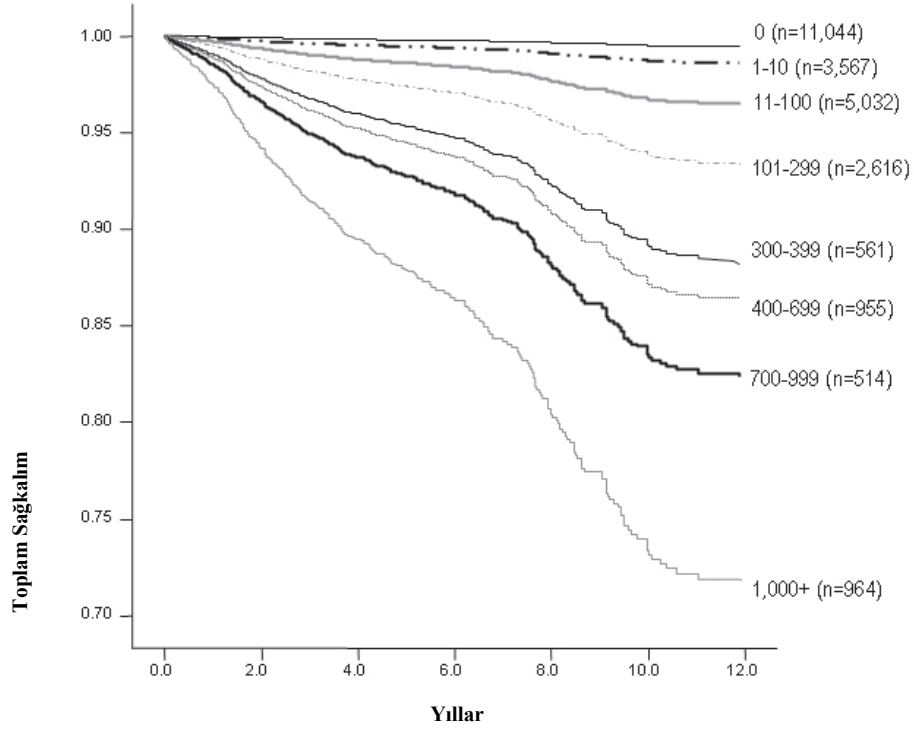
olabileceğinden, KAKS değerinin yüksek olması asemptomatik her bireye revaskülarizasyon gerektiği anlamına gelmez.

Yapılan bir çalışmada KAKS değeri <100 olanların hiçbirisinde anormal *single photon electron computer tomography* (SPECT) izlenmemiştir. Orta derece kalsifikasyonlu (KAKS=101-400) olanların %4,1'inde ve ileri derece kalsifikasyonu (KAKS değeri >400) olanların ise %15'inde anormal SPECT sonucu izlenmiştir. Anormal SPECT için KAKS cut off değeri >400 olarak belirlenmiştir. KAKS değeri <100 olduğunda perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirme gereksizdir. KAKS değeri >400 olduğunda ise ileri tetkikler ile gizli kalmış bir iskemi aydınlatılabilir (87).

KAKS değerinin semptomatik bireylerde gelecekteki koroner olayları öngörebildiği, birçok çalışmada gösterilmiştir (88, 89). Aterosklerotik plak yükü, darlığın derecesinden çok daha önemli bir hastalık belirteçidir.

Kalsifikasyon büyüklüğünün asemptomatik bireylerde kardiyak olayların ve tüm nedenlere bağlı ölümün bağımsız bir öngörücüsü olduğu da birçok çalışmada gösterilmiştir. (90-91). KAKS değerinin >1000 olduğu vakalarda MI ve ölüm insidansının %25'ler seviyesinde olduğu bulunmuştur (92). KAKS değerlerine göre hastalığa bağlı sağkalım Şekil 2'de gösterilmiştir.

KAKS'a Göre Toplam Sağkalım



Şekil 2. KAKS Değerleri ve KAH Sağkalım İlişkisi.

2.7.1. KAKS değerinin öngörü yetisi

Egzersiz EKG'si, nükleer veya stress EKO ile genellikle koroner arter lümeninde ileri derecede darlığa yol açan vakalara tanı konulabilmektedir. Kardiyovasküler olayların çoğunlukla tıkayıcı olmayan bir plağın komplike olmasından kaynaklandığı gösterilmiştir (93). Bu testler kardiyovasküler açıdan risk grubunda olan asemptomatik hastaları tanımlamada başarısızdır (94). FRS önemli bir grup hastayı uygunsuz olarak orta veya düşük riskli sınıfına dahil ettiği için kaçırmaktadır. FRS ile KAKS birlikte kullanıldığında değeri artar. Bir çok çalışmada düşük riskli popülasyonda KAKS değerinin koroner

olaylarla ilgili öngörüsünün olmadığı gösterilmiştir (95, 96). KAKS değerinin FRS'ye göre orta riskli (10 yıllık olay riski %10-20) hasta grubunda yararlı olduğu ve artmış prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (95, 97, 98, 99). Bu 4 çalışmadan elde edilen bilgilerde FRS'ye göre orta riskli popülasyonda KAH'dan ölüm veya MI oranları; KAKS değeri <100, 100–399, ≥ 400 iken olay oranları sırasıyla %0,4, %1,3, %2,4 olarak saptandı. Bu sonuçlardan yola çıkarak FRS'ye göre orta riskli kişilerde KAKS değeri ≥ 400 olması durumunda bu kişilerde görülebilecek koroner olay riski KAH eşdeğeri (10 yıllık olay riski $> \%20$) olarak kabul edilebilir ve buna göre tedavileri düzenlenebilir.

2.7.2. KAKS değerinin hesaplanması

Koroner arterlerin kan dansitesine kıyasla daha düşük dansiteli etraf yağ dokusu nedeniyle, koroner arterler açıkça görülebilir. Ayrıca kana göre yüksek dansiteden dolayı damar duvarındaki kalsiyumun izlenebilir olması da tetkikin kontrast madde enjeksiyonuna gerek kalmadan yapılmasını sağlamaktadır. *Agatston* skoru hesaplaması, mm^2 cinsinden lezyon alanının, yoğunluk katsayısı ile çarpımı sonucunda yapılır. EBT ile kalsiyum saptanmasına ek olarak, kalsiyum alan ve yoğunluğunun belirlenmesi de mümkündür. Görüntüler 0,25-0,50 mm^2 piksel boyutunda elde edilebildiğinden, çok küçük miktarlardaki kalsiyum birikimleri doğru olarak saptanabilir. Histolojik çalışmalar 130 *Hounsfield* ünitesi (HU) değerindeki doku dansitelerinin kalsifikasyonla uyumlu olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle EBT ile dansitesi 130 HU olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır. Yumuşak dokuların dansitelerinin ortalama 50 HU olduğu düşünülürse, 130 HU değeri, incelenen dokunun kalsifikasyon içermesi için yeterince yüksek bir sınır değerdir. Koroner arterlerdeki kalsifikasyon miktarı *agatston* skorlaması kullanılarak hesaplanmaktadır.

Agatston skorlamasına göre birbirine komşu 2-3 pikselde 1 mm²'den geniş bir alanda, dansitesi 130 HU'dan fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır (100). İncelemeyi yapan kişi tarafından işaretlenen lezyonların alanı ve dansitesi cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmektedir. Lezyon alanının yoğunluk katsayısına göre belirlenen dansite skoru; 130–199 için 1, 200–299 için 2, 300–399 için 3, ≥400 için 4 olarak belirlenir. Koroner arterin her biri için kalsiyum skoru saptanarak o hasta için toplam kalsiyum skoru hesaplanır. KAKS değeri, öncelikle Janowitz ve arkadaşlarının asemptomatik kişilerden yaş ve cinsiyet gruplarına göre elde ettikleri ortalama kalsiyum skorları ile karşılaştırılır. (101).

2.7.3. KAKS değerinin klinik yorumu

KAKS değerinin sıfır olması koroner aterosklerozun tamamen yokluğunu göstermese de, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak belirgin tıkaçıcı koroner lezyon bulunma olasılığının hiç olmadığını veya çok düşük (%2) olduğunu gösterir. Kardiyovasküler risk çok düşük olarak tanımlanır. Mayo Clinic'den, Bree ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kalsiyum skoru sıfır olduğunda, anjiyografik olarak tıkaçıcı koroner lezyon bulunmadığı saptanmıştır (negatif öngörü değeri %100) (102). Agatston ve arkadaşlarının, otopsi incelemeleri ile yaptıkları bir çalışmada ise, saptanabilir koroner kalsiyum yokluğunda, koroner arterlerde %2 oranında tıkaçıcı koroner lezyon bulunmuştur (negatif öngörü değeri %2) (103).

KAKS değeri, 1-10 arasında ise ciddi tıkaçıcı koroner lezyon bulunma olasılığı %10'un altındadır ve kardiyovasküler risk düşüktür. KAKS değeri, 11-100 arasında ise, hafif derecede KAH gelişimi vardır ve ciddi tıkaçıcı koroner lezyon bulunma olasılığı %20

veya altındadır. Kardiyovasküler risk orta derecededir. KAKS değeri, 101- 400 arasında ise, orta derecede KAH gelişimi vardır ve orta dereceli tıkaçıcı olmayan koroner lezyonların yanısıra, eşlik eden ciddi tıkaçıcı koroner lezyon varlığı da muhtemeldir. Kardiyovasküler risk orta-yüksek derecededir. KAKS değeri, >400 ise, şiddetli KAH gelişimi vardır ve en az 1 tane ciddi tıkaçıcı koroner lezyon bulunma olasılığı %50'nin üzerindedir. Kardiyovasküler risk yüksektir (104, 105, 106).

KAKS değerine göre; kardiyovasküler sistem hastalıklarından birincil korunma için genel sağlık kuralları önerilir ve hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri kontrol altına alınır. Hastada kalsiyum skoru >100 ise ve KAH semptomları varsa, birincil kardiyovasküler risk faktörlerinin agresif kontrolü yanısıra iskemi araştırılması için ileri tetkikler de istenmelidir. Eğer hasta kendi yaş grubuna göre %75'in üzerinde bir KAKS değerine sahipse, bir üst kalsiyum skor grubunda önerilen tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

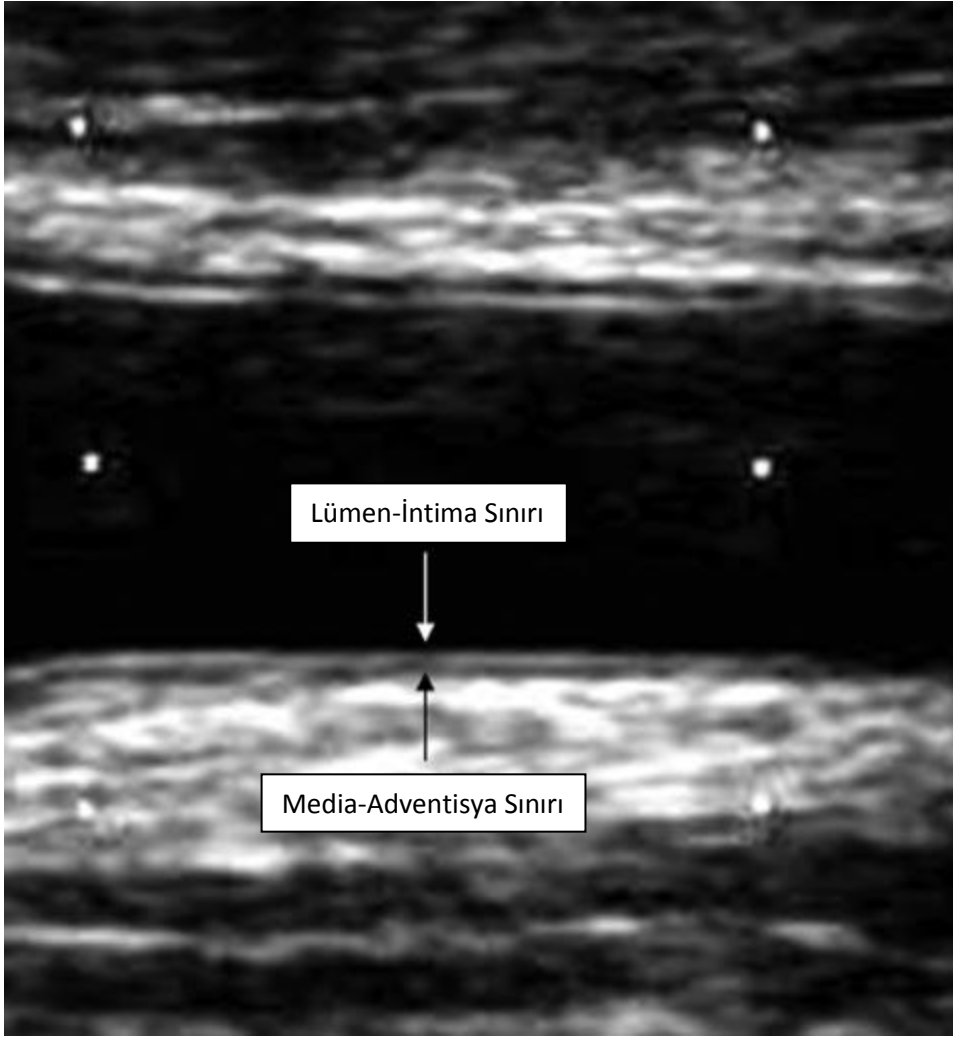
2.8. KIMK

Aterosklerozun girişimsel olmayan metotlarla subklinik dönemde tespiti, birincil korunma stratejisinin temel taşını oluşturmaktadır. Yüksek frekanslı ultrason probu ile ön-arka duvar KIMK ölçümünün, histopatolojik kalınlığı doğru bir şekilde gösterdiği bilinmektedir (107). Daha önceki çalışmalar bize, KIMK değerinde her 0,1 mm'lik artışın akut MI riskini %11 oranında arttırdığını göstermiştir (108). Ayrıca KIMK değerindeki artış, gelecekteki kardiyovasküler olaylar için yüksek öngörü değerine sahiptir. Serebrovasküler olayları öngörmede koroner olaylara göre daha değerli olduğu bulunmuştur (109-114). Risk faktörü

bulunanlarda KIMK değeri, KAH prevalans ve insidansıyla ilişkili bulunmuştur. KIMK değeri; diyabet, HDL, sigara içimi, nabız basıncı, akyuvar sayısı ve fibrinojen ile ilişkilidir.

2.8.1. Doppler ultrason ile KIMK tayini

Karotis bifurkasyonunun bir santimetre distalinde, *common karotis arter* arka duvarından Phillips IE33 doppler cihazının lineer probu ile anterior oblik pozisyondan ölçülen değer KIMK değeri olarak kaydedildi. Ölçüm yapılırken EKG görüntülemesi eşliğinde, hasta supin pozisyonda yastıksız olarak yatırıldı ve boyun hafifçe ekstansiyonda iken karşı tarafa çevrildi. KIMK ölçümü; lümen çapının en dar, intima-mediya kalınlığının en geniş olduğu diyastol sonunda (EKG'de R dalgası başlangıcından) ekolusen lümen-ekojenik intima ile ekolusen mediya-ekojenik adventisya katmanları arası sınırları arasından yapıldı. (şekil-3) (115) .



Şekil 3. Karotis İntima Mediya Katmanlarının Doppler Ultrason Görüntüsü.

Karotis ultrasonu ile KIMK değerlerinin tespitinde halen standartizasyon sağlanamamıştır. Yapılan çalışmalarda çok çeşitli görüntüleme ve ölçüm tekniklerinden bahsedilmektedir. Kimi çalışmalarda KIMK ölçümü common karotis arterden yapılmışken diğerlerinde karotis bulbusdan, internal karotis arterden veya birkaç farklı noktadan indeksleme metoduyla yapılmıştır. Yakın-uzak duvarlar arası mesafe kalp atımının belirli bir anında ölçülerek daha doğru değerlendirmeler yapılması hedeflenmiştir. Bu sebeple geçmiş çalışmaların karşılaştırılmasında zorlanılmaktadır.

KIMK değerindeki artışın lmcl olmayan MI ve kardiyovasküler olaylarda artış ile ilişkili olduğu gösterilmişse de 41 çalışma ve 18000'den fazla hastanın yer aldığı bir meta analizde; farmakolojik tedaviler sonucu KIMK değerinde gerileme olmasının her zaman kardiyovasküler olay sıklığında azalma anlamı taşımayabileceği gösterilmiştir (116, 117, 118). Çeşitli ilaç tedavileri ile koroner olaylarda %18, serebrovasküler olaylarda %29 ve tüm nedenlere bağlı ölüm sıklığında %29'lara varan risk azalması izlenmesine rağmen bunun KIMK değerlerinde gerileme ile ilişkisi gösterilememiştir (118). Çalışmalarda ortalama hasta takip süresinin kısa (2,4 yıl) olması, KIMK değerlerinde ilaçla sağlanan gerilemenin doğru bir şekilde değerlendirilemeyeceğini düşündürmektedir.

2.8.2. KIMK ve KAKS arasındaki ilişki

KIMK ve KAKS, subklinik ateroskleroz belirteçleri olsalar bile bu iki değer arasındaki ilişki zayıftır. Bunun nedeni koroner kalsifikasyonun aterosklerozun geç evrelerinde ortaya çıkması olabilir. Genç ve orta yaş gruplarındaki plaklar henüz kalsifiye olmadığından KAKS değerinin 0 olması ateroskleroz varlığı açısından yalancı negatiflik gösterebilir. KAKS değerinin 0 olduğu kişilerde KIMK değerindeki artışla korele olarak aterosklerozun olabildiği gösterilmiştir. %15'lik bir hasta grubunda KIMK açısından düşük riske sahip olursa da, KAKS ykseklıği nedeniyle kardiyovasküler risk artmıştır (119, 120). KAKS lm her ne kadar EBT veya KBKA ile kısa srelerde yapılabilse de işlemin nispeten pahalı olması ve sınırlı merkezde yapılmasından ötürü yaygın olarak ulaşılamaması; özellikle KBKA'da alınan radyasyon dozu ve kontrast madde maruziyeti işlemin negatif yönlerindedir. Ayrıca kalsifikasyonun aterosklerozun daha geç evrelerinde oluşması nedeniyle hassas plağa sahip kişileri atlayabileceği bilinmektedir.

Ölümcül veya ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların önlenmesinde aterosklerozun erken evrede tanınması, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi açısından önem arz etmektedir. Bu erken dönemde risk faktörlerinin kontrolü ile farmakolojik tedavilerin çok daha basit, verimli ve maliyetinin düşük olması sağlanmalıdır. Akut koroner sendromların patofizyolojisinde çok kritik öneme sahip hassas plakların, plak gelişiminin erken evrelerinde oluştuğu unutulmamalıdır. Meme, serviks, kolon, prostat kanseri taramalarında yapıldığı gibi sağlıklı gözükken ama risk faktörleri taşıyan popülasyonun ucuz, basit, kolay erişilebilir, etkin ve güvenilir testler ile araştırılması gerekir.

2.9. Damar Endoteli Ve NO

Dolaşım sistemini ilk kez 1628 yılında William Harvey tanımlamıştır. Uzun yıllar endotel tabakasının arterlerin içini döşemekten başka bir görevi olmadığı düşünülmekteydi. Günümüzde ise yeni damar oluşumu, damar tonusunun sağlanması, damar bütünlüğünün korunması ile vazokonstriksiyona karşı vazodilatasyon, tromboza karşı fibrinoliz, oksidasyona karşı antioksidatif süreçlerin homeostazisini sağlama görevlerinin olduğunu bilmekteyiz. Vücudumuzun en büyük parakrin organı endoteldir.

Asetilkoline sağlam endotelin gevşeme ile yanıt verdiği, hasarlı endotelin ise asetilkoline kasılma ile yanıt verdiği bilinmektedir (121, 122). Geçmiş yıllarda endotelden salgılanan *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) isimli maddenin vazodilatasyona sebep olduğu söylenmiştir. EDRF şeklinde isimlendirilen bu maddenin aslında NO olduğu ispatlanmıştır (123, 124). L-arjinin, endotelyal NO sentaz (eNOS) enzimi tarafından

katalizlenen bir reaksiyonla NO ve sitriline indirgenir. eNOS dışında nöronal NO sentaz (nNOS) ve sitokinle indüklenebilen NOS (iNOS) enzimlerinin varlığı da bilinmektedir. nNOS ve eNOS aktivasyonu, hücre içi kalsiyuma, *nikotinamid adenin dinükleotid fosfat* (NADP) ve *tetrahidrobiopterin* (THBP)'e bağımlıdır. iNOS ise endotoksin ve sitokinlerce aktive edilirken, kalsiyum tarafından aktive edilmez (125, 126).

NO, sitozolik bir enzim olan çözünebilir guanilat siklazı uyararak *siklik guanozin monofosfat* (cGMP) oluşumu neticesinde damar düz kas hücrelerini gevşetir. NO, sağlam endotelden damar duvarını gevşetmek için sürekli düşük miktarda salgınır. Aşındırıcı baskı (*shear stres*), damar duvarının her kalp atımında gerilmesi ve düşük parsiyel oksijen basıncı; endotelden NO salgılanmasını sağlayan nedenlerdendir. Lümen içi akım artışı da endotelden NO ve prostasiklin salgılatır. Aterosklerotik KAH'ı olanlarda akım artışına koroner dilatasyon cevabı bozulmuştur. NO salgılatan diğer maddeler ise katekolaminler, vazopressin, bradikinin, histamin, serotonin, adenozin difosfat ve trombindir (127).

2.9.1. Endotel fonksiyonu ve ADMA

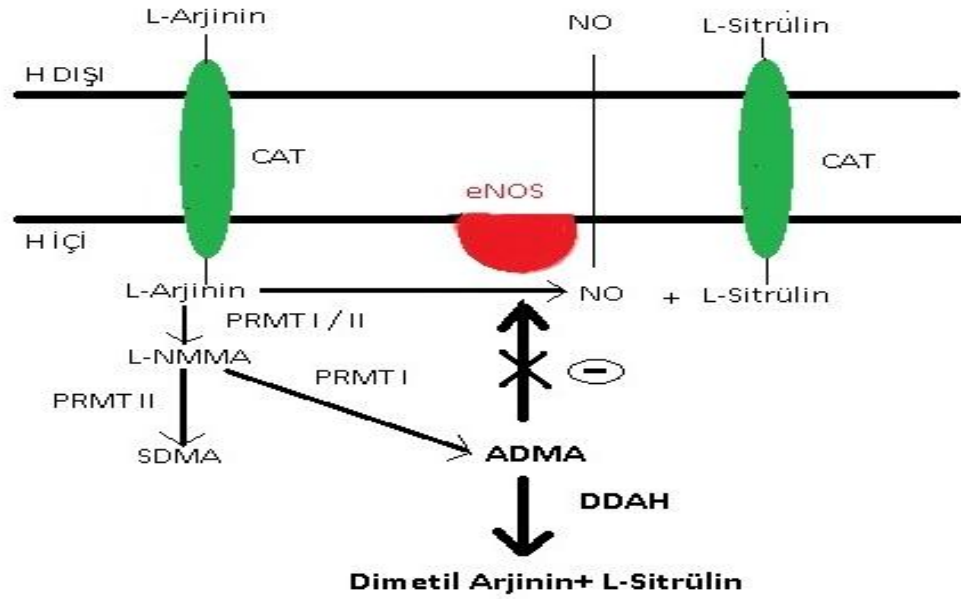
Arjinin aminoasidinden sentezlenen ve eNOS'un endojen inhibitörü olan ADMA ilk defa Vallance ve arkadaşları tarafından 1992 yılında tanımlanmıştır (128). Plazma ADMA seviyeleri hipertansiyon, kalp yetmezliği, hiperkolesterolemi, ateroskleroz, sigara içiciliği, hiperhomosisteinemi, periferik tıkaçıcı arter hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği olanlarda artar. Kardiyak hastalıklardan bağımsız olarak üriner sistem mukozasının iskemisi, multiple skleroz ve şizofrenide de artar (129-133).

Endotel disfonksiyonu, preaterosklerotik dönemde meydana geldiği için ateroskleroz sürecinin erken bir belirleyicisi olabilir. Plazma ADMA düzeylerinde yükselme endotel disfonksiyonunun göstergesidir (134).

Randomize çift körlü bir çalışmada 12 sağlıklı gönüllüye düşük doz intravenöz yolla ADMA veya plasebo verilmiştir. ADMA verilenlerde, kalp hızında ve atım hacminde azalma; kan basıncı ve sistemik damar direncinde ise artış izlenmiştir (130).

2.9.2. ADMA biyosentezi ve yıkımı

Protein-arjinin N-Metil Transferaz (PRMT) enzimleri, arjininin guanidonitrojeninin metilasyonunu katalizleyerek hücre sitoplazmasında *NG-monometil-L-arjinin* (L-NMMA), *asimetrik-NG-dimetil arjinin* (ADMA), *simetrik-NG-dimetil arjinin* (SDMA) oluşumunu sağlar. Serbest hücre içi L-NMMA ve ADMA, NO sentazın 3 izoformunun da (eNOS, nNOS, iNOS) inhibitörüdür. L-NMMA ve ADMA, *dimetil arjinin dimetilaminohidroksilaz* (DDAH) enziminin sitrülün ve dimetilamine dönüşür. ADMA'nın %70'inden fazlası DDAH aracılığıyla metabolize edilir. Tüm hücrelerde ADMA yıkımı olabilir, ancak en çok karaciğer ve böbrekte gerçekleşir. Serbest metilarjininler sitozolde, plazmada ve dokuda ölçülebilirler (131).



Şekil 4. ADMA Metabolizması.

Elektif şartlarda KAG yapılan 1011 hastanın 3 yıl süreyle MI, inme ve ölüm yönünden takibi sonucunda; tıkaçıcı KAH, major kardiyovasküler olay ve ölümlerin yüksek SDMA ve düşük L-NMMA ile ilişkili olduğu, ADMA düzeyleri ile anlamlı ilişkisinin olmadığı bulunmuştur (135).

24-39 yaşları arasındaki 1808 sağlıklı kişinin katıldığı bir çalışmada brakiyal arter FMD testi ile endotelial disfonksiyon gelişiminin, 6. yılın sonunda ADMA düzeylerindeki artış ile uyumlu olduğu izlenmiştir. Plazma ADMA düzeylerinin aterosklerotik hastalığın ve endotel disfonksiyonun bir öngörücüsü olabileceği bildirilmiştir (136).

Özellikle içme suyu ile birlikte L-Arjinin alınması, hiperkolesterolemili ve aterosklerozlu tavşanlarda endotel bağımlı dilatasyondaki bozulmayı azaltırken, endotel

ilişkili platelet kümelenmesini, monositlerin adezyonunu, damar düz kas hücrelerinde çoğalmayı azaltır (137-140).

İn vivo çalışmalardan elde edilen bu bilgiler ışığında, in vitro koşullarda izole arteryel halkalara arjinin verilmiştir. Arjinin in vitro koşullarda zıt olarak endotel bağımlı dilatasyona yol açmamıştır. Bu çelişkiye “L-arjinin Paradoksu” denir. Bu durum eNOS’un yarışmalı bir inhibitörünün varlığı ile açıklanmıştır. Dışarıdan aşırı arjinin alımı, in vivo koşullarda yarışmalı inhibitörü yerinden çıkararak NO sentezinin normal düzeylere çıkması ile sonuçlanır.

Plazma L-arjinin konsantrasyonu, tamamen sağlıklı veya damar hastalığı bulunanlarda 40-100 mikromol/L arasında değişir. ADMA, 3-15 mikromol/L konsantrasyonlarında, konsantrasyona bağımlı bir şekilde NOS inhibisyonu yapar. DDAH enziminin inhibisyonu sonucu ADMA düzeylerinin artması vazokonstriksiyona yol açar. Bir çalışmada ADMA plazma konsantrasyonu yaklaşık 2,6 mikromol/L düzeyinde etki göstermiştir. Bir başka çalışmada ise ADMA, plazma cGMP seviyelerinde düşüşe neden olmuştur. Protein arjinin metilasyonu, spesifik metil transferaz enzimlerinin katalizlediği tüm hücrelerde görülebilen post translasyonel protein düzenlemesidir. Serbest arjininin bu enzimlerce metillenebildiğini gösteren kanıt yoktur. Yıkılmış proteinlerden öncelikle ADMA salınır. Vücuttan atılımı böbrek yoluyla veya enzimatik inaktivasyon yoluyla olur. DDAH enziminin 2 komponenti vardır. DDAH-1 birçok dokuda bulunur ve nNOS ile ilişkilidir. DDAH-2 ise damarlarda bulunur ve eNOS ile ilişkilidir. DDAH aktivitesi, TNF- α ve okside LDL ile azalır (141, 142).

2.9.3. ADMA düzeylerindeki artışın anlamı

ADMA seviyelerinin aterosklerozun erken safhalarında artması sadece bir belirteç değil damar lezyonlarına aracılık ettiği fikrini akıllara getirmektedir. Miyazaki ve arkadaşları, 116 sağlıklı insanda ADMA seviyeleri ile KIMK arasındaki ilişkiyi göstermiştir (143, 144). Bir başka çalışmada ise KAH'ı kanıtlanmış 816 hasta ile kontrol grubunu ayırmada en güçlü belirtecin ADMA olduğu gösterilmiştir. ADMA düzeylerinde her 1 mikromol/L artışta rölatif risk 2,34 bulunmuştur (145).

Prospektif bir çalışmada, plazma ADMA seviyeleri ile klasik risk faktörleri 225 hemodiyaliz hastasında araştırılmıştır. 33 aylık takip sonucunda 120 major kardiyovasküler olay ve 83 ölüm gerçekleşmiştir. ADMA, hasta yaşı, kardiyovasküler olaylar ve toplam ölümü öngörmeye en güçlü değere sahip bulunmuştur. Sağlıklı erişkinlerde 1 mikromol/L'den düşük olması gereken plazma ADMA seviyeleri, hemodiyaliz hastalarında ortalama 2,52 mikromol/L bulunmuştur. ADMA konsantrasyonu %75'in üzerinde olanlarda, ortalamanın altında ADMA düzeyi olanlara göre tüm sebeplere bağlı ölüm 3 kat artmıştır (146). Nijveldt ve arkadaşlarınca yapılan başka bir prospektif çalışmaya göre, yoğun bakım ünitesinde takipli hastalardan ADMA düzeyi en yüksek grup ile en düşük grup arasında ölüm açısından 17 kat fark olduğu görülmüştür (147). Lu ve arkadaşlarının yaptığı bir başka prospektif çalışmada, stabil anjinalılara yapılan perkutan koroner girişim sonrasındaki sonuçları öngörebilmesi araştırılmıştır. 153 hasta ortalama 16 ay boyunca takip edilmiş ve toplam 51 majör kardiyovasküler olay meydana gelmiştir. ADMA düzeyi arttıkça olay sıklığı da artmıştır (148).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Prospektif olarak planlanan çalışmaya Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniklerinde yapılan muayene neticesinde ÇKBKA tetkiki istenen hastalar alındı. Hastaların klasik risk faktörleri, ilaç kullanım durumları sorgulandı. Hastalar SCORE risk sınıflamasına göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplara (sırasıyla 10 yıllık ölümcül kardiyovasküler risk yüzdeleri <%1, %1-5 ve >%5) ayrıldı.

3.2. Hasta Dışlama Kriterleri

Koroner ve/veya karotis arterlerine daha önceden stent yerleştirilenler, kronik böbrek yetersizliği bulunanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Laboratuvar İncelemesi

Hastalardan alınan kanların santrifüj edilerek ayrılan serumları -84°C derecede saklandı. Örnek toplanması sonlandırıldıktan sonra glukoz, kreatinin, kan lipidlerine ve *tandem mass kromatografik* yöntem ile plazma ADMA değerlerine bakıldı. ÇKBKA istenen 80 hastanın koroner arterleri plak varlığı açısından değerlendirildi. Agatston skoru ile KAKS değerleri hesaplandı. EKO laboratuvarında her iki karotis arter ultrasonu ile KIMK ölçüldü.

3.5. İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS 17.0 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Karşılaştırmalarda değişken grupların dağılımını tespit etmek için *Kolmogorov-Smirnow* testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenlere *ANOVA* (tek yönlü varyans analizi) ve ikincil test olarak *Post-hoc Tukey* kullanıldı. Çarpık dağılım gösteren değişkenlere *Kruskall-Vallis* testi ve ikincil karşılaştırmalar için *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında *Ki-kare* ve *Fisher* çapraz tablo istatistikleri kullanıldı. Parametreler arasında ilişki *Spearman* korelasyon ile test edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Kişisel Özellikleri

Düşük, orta ve yüksek risk gruplarına göre sırasıyla Grup 1, Grup 2, Grup 3 hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 52,15±12,33 idi. Hastaların %73,8'i (n=59) erkek, %26,2'si kadın cinsiyetinden idi. %11,3'ü (n=9) tip 2 diyabetli, %36,3'ü (n=29) hipertansif iken, %35'i (n=28) sigara kullanmakta, %52,5'i (n=42) hiperlipidemik idi. %13,8'inin (n=11) ailesinde kalp hastalığı öyküsü vardı.

Tablo 6. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Klinik Karakteristikleri

	GRUP 1 DÜŞÜK RİSK n=17(%)	GRUP 2 ORTA RİSK n=50(%)	GRUP 3 YÜKSEK RİSK n=13(%)	P değeri
YAŞ	41,53 ± 6,36	51,80 ± 10,77	67,38 ± 7,85	GRUP 1-GRUP 2= 0,001 GRUP 1-GRUP 3< 0,001 GRUP 2-GRUP 3< 0,001
CİNSİYET				
ERKEK	13/(76,5)	36/(72)	10/(76,9)	0,878
KADIN	4/(23,5)	14/(28)	3/(23,1)	
DİYABET				
YOK	17/(100)	43/(86)	11/(84,6)	0,235
VAR	0/(0)	7/(14)	2/(15,4)	
HİPERTANSİYON				GRUP 1-GRUP 2= 0,024 GRUP 1-GRUP 3< 0,001 GRUP 2-GRUP 3= 0,001
YOK	16/(94,1)	33/(66)	2/(15,4)	
VAR	1/(5,9)	17/(34)	11/(84,6)	
SİGARA				GRUP 1-GRUP 2= 0,001 GRUP 1-GRUP 3= 0,001 GRUP 2-GRUP 3=0,444
YOK	17/(100)	29/(58)	6/(46,2)	
VAR	0/(0)	21/(42)	7/(53,8)	
HİPERLİPİDEMİ				
YOK	12/(70,6)	21/(42)	5/(38,5)	0,097
VAR	5/(29,4)	29/(58)	6/(61,5)	
AİLE ÖYKÜSÜ				
YOK	15/(88,2)	43/(86)	11/(84,6)	1,000
VAR	2/(11,8)	7/14)	2/15,4)	

Gruplar arasında cinsiyet, diyabet, hiperlipidemi varlığı ve aile öyküsü açısından fark saptanmazken; düşük riskli gruptan yüksek riskli gruba gidildikçe hastaların ortalama yaşı, hipertansiyon görülme sıklığı ve sigara içiciliği artmaktaydı. Yüksek riskli gruptaki hastalarda hipertansiyon görülme oranı düşük riskli hastalarda hipertansiyon görülme oranından 14 kat ve orta riskli gruptan 2,5 kat daha fazlaydı ($p \leq 0,001$). Orta riskli gruptaki hastalarda hipertansiyon görülme oranı, düşük riskli gruptakilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,024$). Sigara içme oranları karşılaştırıldığında; düşük riskli gruptaki hastaların hiçbiri sigara içmezken orta ve yüksek riskli gruptaki olguların yaklaşık yarısı sigara içmekteydi ($p=0,001$). Orta ve yüksek riskli gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,444$).

4.2. Hastaların Laboratuvar Değerleri

Gruplar arasında glukoz, HDL, TG ve VLDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Yüksek risk grubundaki hastaların kreatinin düzeyi, orta risk grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek iken ($p=0,009$), düşük riskli grupla yüksek riskli grup ve düşük riskli grupla orta riskli grup arasında kreatinin düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,102$ ve $p=0,781$).

Düşük risk grubundaki hastaların toplam kolesterol düzeyi, orta ve yüksek risk gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (sırasıyla $p=0,032$ ve $p=0,025$). Orta ve yüksek risk grupları arasında hastaların toplam kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,673$).

LDL düzeyleri incelendiğinde; düşük risk grubundaki hastaların LDL düzeyi, orta ve yüksek risk gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha

düşüktü (sırasıyla p=0,035 ve p=0,047). Orta ve yüksek risk grubundaki hastaların LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,837).

Tablo 7. Hastaların Laboratuvar Değerleri

(mg/dl)	GRUP 1 DÜŞÜK RİSK (n=17)	GRUP 2 ORTA RİSK (n=50)	GRUP 3 YÜKSEK RİSK (n=13)	P değeri
GLU	90,06 ± 15,25	97,5 ± 25,6	98,31 ± 26,17	0,251
KRE	0,82 ± 0,16	0,79 ± 0,18	0,97 ± 0,27	GRUP 1-GRUP 2=0,781 GRUP 1-GRUP 3=0,102 GRUP 2-GRUP 3= 0,009
TK	178,53 ± 21,48	204,36 ± 38,12	213,85 ± 41,18	GRUP 1-GRUP 2= 0,032 GRUP 1-GRUP 3= 0,025 GRUP 2-GRUP 3=0,673
HDL	43,77 ± 11,42	44,62 ± 10,82	44,08 ± 9,74	0,839
LDL	104,18 ± 25,78	128,48 ± 35,19	134,54 ± 39,37	GRUP 1-GRUP 2= 0,035 GRUP 1-GRUP 3= 0,047 GRUP 2-GRUP 3=0,837
TG	150 ± 102,75	161,42 ± 108,43	176,31 ± 95,56	0,440
VLDL	34,89 ± 23,69	38,56 ± 46,58	35,16 ± 19,18	0,786

GLU: Glukoz , KRE: Kreatinin

4.3. Hastaların İlaç Kullanım Durumları

Kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullanım oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,206). Düşük risk grubundaki olgularda beta blokeri (BB), renin anjiyotensin aldesteron sistemi (RAAS) inhibitörü ve statin kullanımını oranı, orta ve yüksek risk grubundaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulduk.

Tablo 8. Hastaların İlaç Kullanımı

	GRUP 1 DÜŞÜK RİSK n=17(%)	GRUP 2 ORTA RİSK n=50(%)	GRUP 3 YÜKSEK RİSK n=13(%)	P değeri
KKB				
KULLANMIYOR	17/(100)	48(96)	11/(84,6)	0,206
KULLANIYOR	0/(0)	2/(4)	2/(15,4)	
BB				GRUP 1-GRUP 2= 0,024
KULLANMIYOR	16/(94,1)	33/(66)	6/(46,2)	GRUP 1-GRUP 3= 0,009
KULLANIYOR	1/(5,9)	17/(34)	7/(53,8)	GRUP 2-GRUP 3=0,189
RAAS İNHİBİTÖRÜ				GRUP 1-GRUP 2= 0,014
KULLANMIYOR	17/(100)	36/(72)	7/(53,8)	GRUP 1-GRUP 3= 0,003
KULLANIYOR	0/(0)	4/(28)	6/(46,2)	GRUP 2-GRUP 3=0,210
STATİN				GRUP 1-GRUP 2= 0,024
KULLANMIYOR	16/(94,1)	33/(66)	7/(53,8)	GRUP 1-GRUP 3= 0,025
KULLANIYOR	1/(5,9)	17/(34)	6/(46,2)	GRUP 2-GRUP 3=0,417

4.4. Hastaların KAKS, Koroner Plak, KIMK Ve ADMA Sonuçları

Yüksek risk grubundaki hastaların KAKS değerleri, düşük ve orta risk gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken ($p<0,01$) orta ve düşük risk grupları arasında fark yoktu ($p=0,811$).

Düşük risk grubundaki hastaların koroner arterlerinde plak görülme oranı, orta ve yüksek risk gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük iken (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,007$) orta ve yüksek risk grupları arasında fark izlemedik ($p=0,976$).

Yüksek risk grubundaki hastaların KIMK sol değerleri, orta risk gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken ($p<0,05$) düşük ve orta risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlemedik ($p=0,554$).

KIMK sağ ve plazma ADMA düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlemedik ($p>0,05$).

Tablo 9. Hastaların KAKS, Koroner Plak, KIMK ve Plazma ADMA Düzeyleri.

	GRUP 1 DÜŞÜK RİSK n=17(%)	GRUP 2 ORTA RİSK n=50(%)	GRUP 3 YÜKSEK RİSK n=13(%)	P değeri
KAKS				
0-100	16 (94,1)	44 (88)	6 (46,2)	GRUP 1-GRUP 2=0,811
100-400	1 (5,9)	3 (6)	4 (30,8)	GRUP 1-GRUP 3= 0,008
>400	0 (0)	3 (6)	3 (23,1)	GRUP 2-GRUP 3= 0,004
PLAK				
YOK	15(88,2)	19/(38)	5/(38,5)	GRUP 1-GRUP 2< 0,001
VAR	2(11,8)	31/(62)	8/(61,5)	GRUP 1-GRUP 3= 0,007 GRUP 2-GRUP 3=0,976
KIMK SOL (mm)	0,64 ± 0,13	0,66 ± 0,14	0,75 ± 0,16	GRUP 1-GRUP 2=0,554 GRUP 1-GRUP 3= 0,017 GRUP 2-GRUP 3= 0,029
KIMK SAĞ (mm)	0,64 ± 0,14	0,66 ± 0,15	0,73 ± 0,16	GRUP 1-GRUP 2=0,868 GRUP 1-GRUP 3=0,201 GRUP 2-GRUP 3=0,257
ADMA (mikromol/L)	1,61 ± 1,58	1,43 ± 1,47	1,45 ± 1,33	GRUP 1-GRUP 2=0,773 GRUP 1-GRUP 3=0,983 GRUP 2-GRUP 3=0,753

4.5. Hastaların KAKS, KIMK Ve ADMA Değerleri Arasındaki İlişki

Düşük risk grubundaki hastaların plazma ADMA düzeyleri ile KIMK sağ/sol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0,05$). ADMA ile KAKS ve KIMK sağ/sol ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu.

Orta risk grubundaki hastaların plazma ADMA düzeyleri ile KIMK sağ/sol ve KAKS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0,05$). KIMK

sağ/sol ile KAKS arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir korelasyon vardı (p=0,002).

Yüksek risk grubundaki hastalarda plazma ADMA düzeyleri ile KIMK sağ/sol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu (p>0,05). ADMA ile KAKS arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir korelasyon vardı (p>0,05). KAKS ile KIMK sağ/sol arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı güçlü/çok güçlü bir korelasyon vardı (p=0,005 ve r=0,72 / p<0,001 ve r=0,904) (Tablo 10)

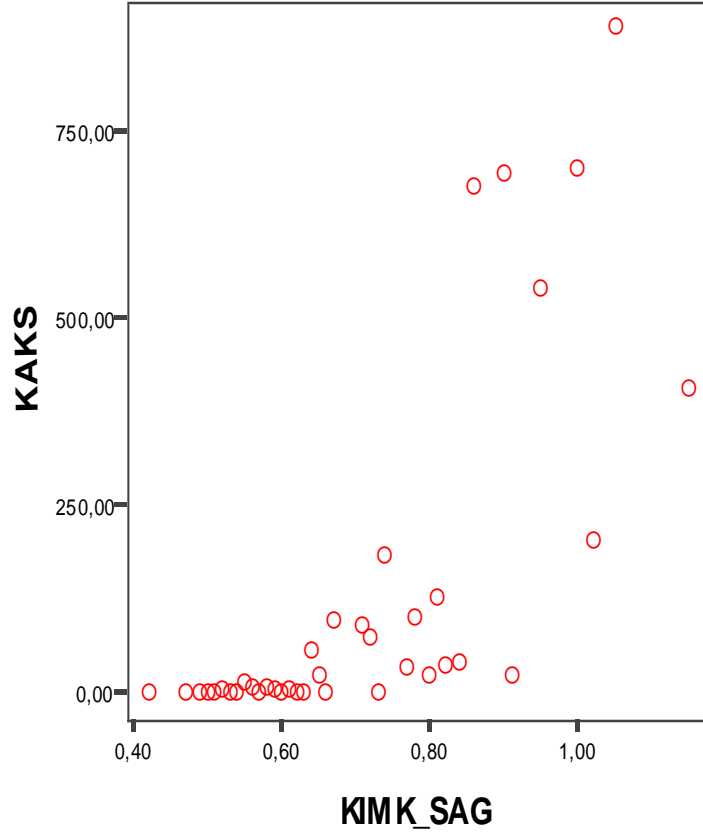
Tablo 10. Hastaların ADMA, KAKS ve KIMK Değerleri Arasındaki İlişki.

GRUP 1 DÜŞÜK RİSK		KIMK SOL	KIMK SAĞ	KAKS
ADMA	r	- 0,075	0,033	0,000
	p	0,775	0,900	1,000
KIMK SOL	r	1,000	0,908**	0,255
	p	.	0,000	0,322
KIMK SAĞ	r	0,908**	1,000	0,358
	p	0,000	.	0,159
GRUP 2 ORTA RİSK		KIMK SOL	KIMK SAĞ	KAKS
ADMA	r	-0,056	-0,112	-0,188
	p	0,700	0,439	0,191
KIMK SOL	r	1,000	0,830**	0,435**
	p	.	0,000	0,002
KIMK SAĞ	r	0,830**	1,000	0,432**
	p	0,000	.	0,002
GRUP 3 YÜKSEK RİSK		KIMK SOL	KIMK SAĞ	KAKS
ADMA	r	-0,201	-0,061	-0,203
	p	0,510	0,844	0,505
KIMK SOL	r	1,000	0,642*	0,904**
	p	.	0,018	0,000
KIMK SAĞ	r	0,642*	1,000	0,726**
	p	0,018	.	0,005

*0,05 anlamlılık düzeyinde korelasyon

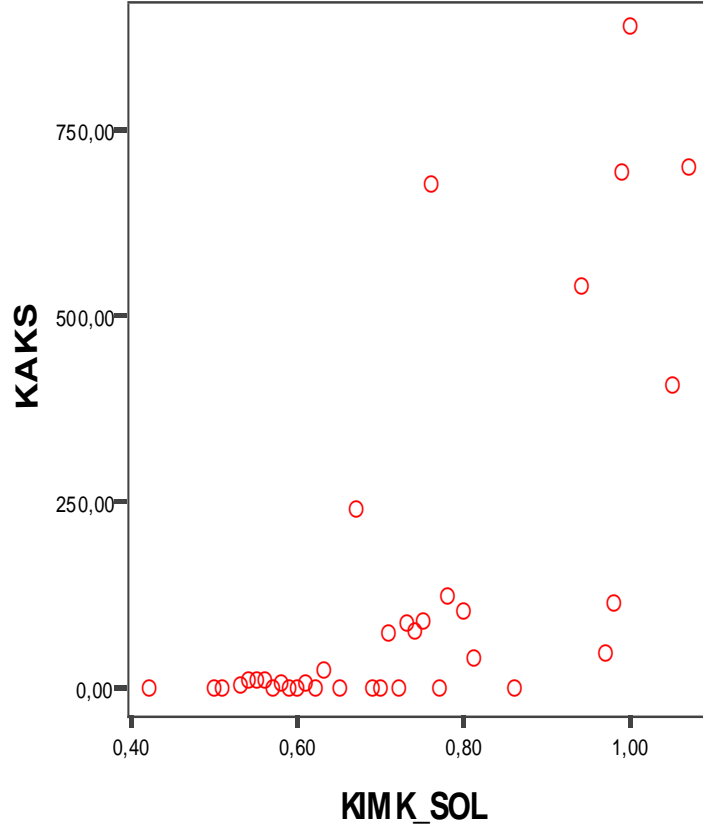
**0,001 anlamlılık düzeyinde korelasyon

Tablo 11. Tüm Hastaların KAKS ve KIMK Sağ Değerleri Arasındaki İlişki.



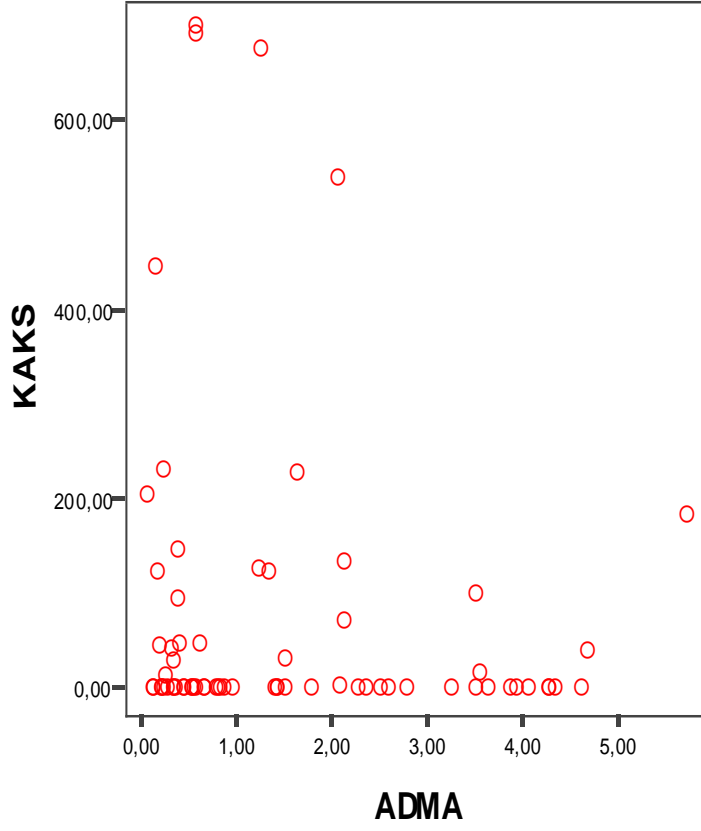
Tüm hastalar değerlendirildiğinde; KAKS ile KIMK sağ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon vardı ($p < 0,001$ ve $r = 0,416$).

Tablo 12. Tüm Hastaların KAKS ve KIMK Sol Değerleri Arasındaki İlişki.



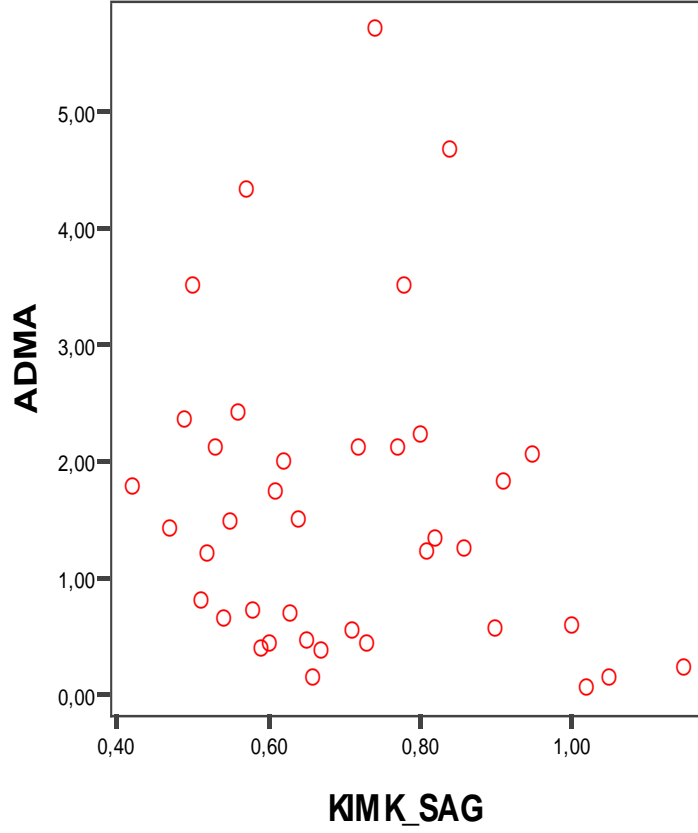
Tüm hastalar değerlendirildiğinde; KAKS ile KIMK sol arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon vardı ($p < 0,001$ ve $r = 0,519$).

Tablo 13. Tüm Hastaların KAKS ve ADMA Değerleri Arasındaki İlişki.



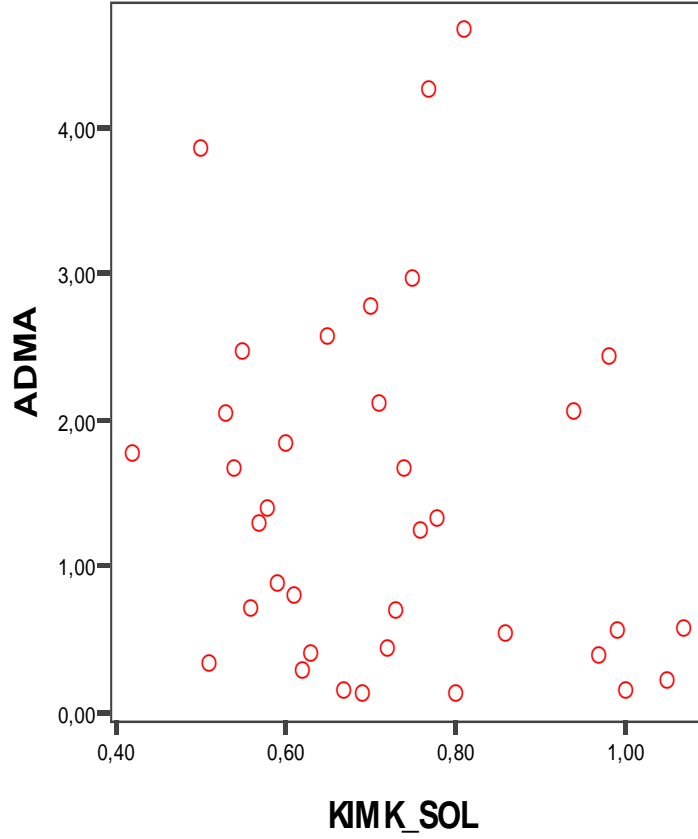
Tüm hastalar değerlendirildiğinde; KAKS ile ADMA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ($p=0,435$, $r=-0,088$).

Tablo 14. Tüm Hastaların ADMA ve KIMK Sağ Değerleri Arasındaki İlişki.



Tüm hastalar değerlendirildiğinde; ADMA ile KIMK sağ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ($p=0,563$ ve $r=-0,066$).

Tablo 15. Tüm Hastaların ADMA ve KIMK Sol Değerleri Arasındaki İlişki.



Tüm hastalar değerlendirildiğinde; ADMA ile KIMK sol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ($p=0,643$ ve $r=-0,053$).

ADMA için istatistiksel olarak anlamlı bir cut off değeri bulunamadı. KAKS değerinin >50 olması durumunda duyarlılığın %62, özgüllüğün %85 olduğu bulundu. KIMK değeri $\geq 0,585$ mm için ise duyarlılık %85, özgüllük %55 olarak saptandı.

4.6. Plak Varlığına Göre KAKS, KIMK Ve ADMA Değerleri Arasındaki İlişki

Koroner arterlerinde plağı olmayan hastalarda, KAKS değerini 0 olarak bulduk. Plak oluşumundan önceki bu dönemde ADMA ile KAKS arasında korelasyon yoktu. ADMA ile KIMK sağ/sol değerleri arasında negatif yönlü zayıf bir korelasyon vardı ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) KAKS ile KIMK sağ/sol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo 16). Plazma ADMA değerleri ile plak varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo 17). Koroner arterlerde ÇKBKA ile görüntülenebilen plak oluşumundan önceki bir dönemde KAKS, ADMA ve KIMK sağ /sol değerlerine bakmanın bir değeri yoktur.

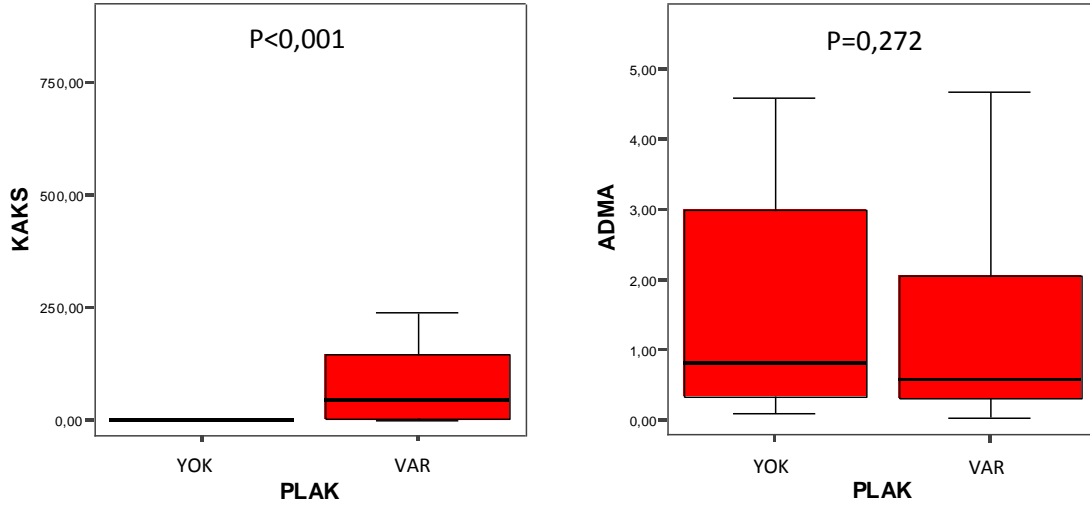
Tablo 16. Plak Varlığına Göre KAKS, KIMK ve ADMA Değerlerinin İlişkisi.

PLAK YOK		KAKS	KIMK SOL	KIMK SAĞ
	r	0,116	1,000	0,728
KIMK SOL	p	0,483	.	0,000
	r	-0,043	0,728	1,000
KIMK SAĞ	p	0,793	0,000	.
	r	0,260	-0,106	-0,032
ADMA	p	0,111	0,519	0,848
PLAK VAR		KAKS	KIMK SOL	KIMK SAĞ
	r	0,644	1,000	0,885
KIMK SOL	p	0,000	.	0,000
	r	0,610	0,885	1,000
KIMK SAĞ	p	0,000	0,000	.
	r	-0,092	0,058	-0,050
ADMA	p	0,568	0,719	0,757

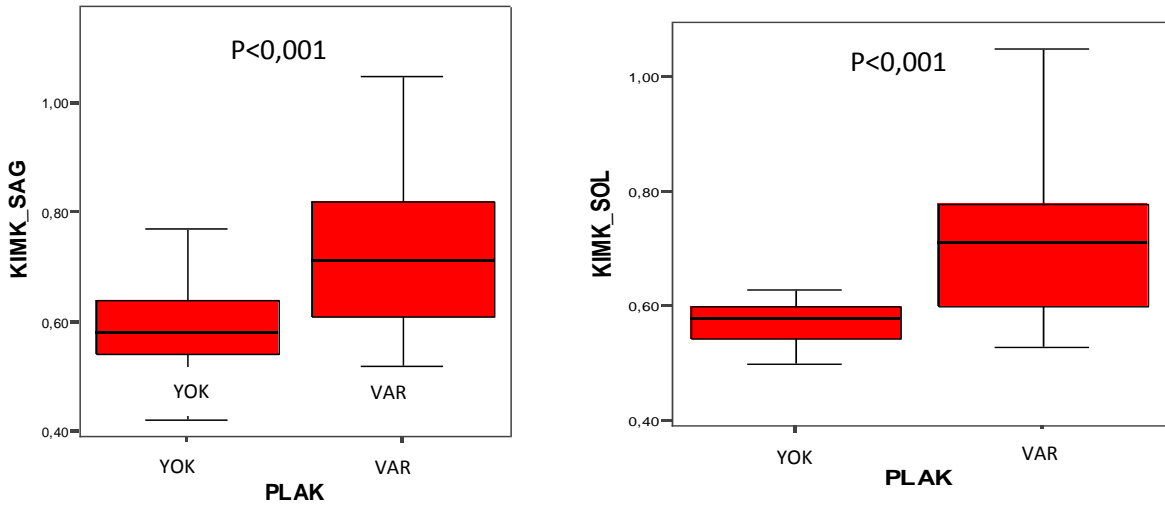
Koroner arterlerinde plağı olanları değerlendirdiğimizde, KIMK sağ/sol ile KAKS arasında pozitif y6nl6 istatistiksel olarak anlamlı orta d6zeyde bir korelasyon vardı ($r=0,610$ $p<0,001$ / $r=0,644$ $p<0,001$) (Tablo 16). KBKA ile koroner arterlerde plağın g6r6nt6lenebildiği bir d6nemde KAKS ve KIMK sağ/sol değerleri arasında literat6rle benzer Şekilde bizim çalışmamızda da korelasyon g6zlendi ancak ADMA ile KAKS arasında ve ADMA ile KIMK sağ/sol değerleri arasında korelasyon yoktu. Bu d6nemde plazma ADMA seviyesine bakmanın bir değeri yoktur.

Koroner arterlerinde plağı olanlar ile plak izlenmeyenleri KAKS, KIMK sağ/sol ve ADMA açısından incelediğimizde; plak izlenmeyenlerin KAKS değerinin 0 olduğunu, KIMK sağ ve sol değerlerinin plağı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı y6ksek bulunduğunu ancak plak varlığının ADMA değeri açısından bir anlamının olmadığını g6rd6k (Tablo 17 ve 18).

Tablo 17. Plak Varlığına Göre KAKS ve ADMA Değerleri.



Tablo 18. Plak Varlığına Göre KIMK Sağ/Sol Değerleri.



5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar en sık ölüm sebebidir. Ölüm genellikle hassas plağın çeşitli nedenlerle yırtılması ve hızlı gelişen trombotik süreç sonucunda gerçekleşir. Bu nedenle hassas plaklara sahip “hassas popülasyonun” tespiti gerekir. Kardiyovasküler hastalığı olanların %20’sine -daha öncesinde herhangi bir belirti vermeksizin- ani kardiyak ölüm ile tanı koymaktayız (149). Sadece bu bilgi bile subklinik dönemde tanı ve tedavinin ne kadar önemli olduğunu bizlere göstermektedir.

Klasik risk faktörleri ile KAH etyolojisi kısmen açıklanmaktadır (72). Ancak klasik risk faktörlerine göre düşük risk grubunda bulunan bireylerde de kardiyovasküler hastalık gelişebilmektedir. KAH olan bireylerin %19’unda hiçbir risk faktörü yokken, % 43’ünde bir risk faktörü ve sadece % 1’inde ise dört risk faktörü birlikte saptanmaktadır (150). Gerçekte KAH olan kişilerin klasik risk faktörlerine göre yapılan değerlendirmeye göre yaklaşık % 62’sinin düşük risk grubunda olması dikkat çekicidir. Framingham kalp çalışması, 26 yıllık takip sonunda, KAH olan bireylerin % 34’ünde toplam kolesterol düzeylerinin 200 mg/dL’nin altında olduğunu göstermektedir. Yani toplam kolesterol düzeyleri referans aralığında olan bireylerin üçte birinde KAH gelişmektedir (151). Bu nedenle klasik risk faktörleri ile açıklanamayan KAH varlığı yeni risk faktörleri araştırılmasını tetiklemektedir. Yeni risk faktörlerinin klasik risk faktörleri ile birlikte kullanımı, özellikle düşük ve orta riskli olarak belirtilen grubun gerçek risk düzeyinin saptanmasında önemli olacaktır.

ACC/AHA 2010 yılında yayınladığı “Asemptomatik Erişkinlerde Kardiyovasküler Riskin Tayini” kılavuzunda global skorlama sistemleri ve aile öyküsünün her hastada

sorgulanması gerektiğini, orta risk grubundakilere KAKS tayini, KIMK tayini, ABI yapılabileceğini; düşük risk grubundan ise sadece 40 yaşın üzerindeki diyabetlilerde KAKS tayini yapılmasının akılcı olacağı söylenmiştir (70).

Biz de çalışmaya dahil ettiğimiz hastaları klasik risk faktörlerinden bir kısmının kullanıldığı SCORE risk sınıflaması ile on yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık ihtimaline göre düşük, orta ve yüksek riskli grup olarak ayırdık. Bu gruplarda KAKS, KIMK ve plazma ADMA değerlerini inceledik. Yeni subklinik risk belirteçlerinden KAKS ve KIMK ölçümleri sadece koroner, karotis veya kardiyovasküler hastalığı bildirmeyip aynı zamanda bizlere kardiyovasküler olay geçirme riski ile ilgili çok değerli bilgi sağladılar. Literatüre bakıldığında KAKS ve KIMK'ın arasında zayıf korelasyon vardır (119, 120). Bizim çalışmamızda da SCORE risk sınıflamasına göre orta ve yüksek risk gruplarındaki hastaların KAKS değerleri ile KIMK değerleri arasında zayıf korelasyon vardı. Bunun nedeni koroner kalsifikasyonun hastalığın ileri bir evresinde ortaya çıkması olabilir. Kalsifiye olmamış plağı olan genç ve orta yaşlı hastaların KAKS değerinin 0 olması yanlış negatif sonuçlara sebep olabilir. Risk skorumaya göre düşük risk grubunda olanlar için KAKS değerine bakılmasının anlamsız olduğunu bilmekteyiz (95, 96) Biz de çalışmamızda düşük risk grubundaki hastalara KAKS bakılmasının gereksiz olduğu sonucuna vardık. Yine literatürle benzer şekilde KAKS değerinin, koroner kalsifikasyonun aterosklerozun geç evresinin bir göstergesi olması nedeniyle yüksek riskli hastalarda düşük-orta riskli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği bulundu. Özellikle koroner plak varlığının orta-yüksek riskli hastalarda, düşük riskli hastalara göre anlamlı olarak yüksek olması; erken dönemde plak, daha geç dönemde ise kalsifikasyon oluşumu patofizyoloji bilgisi ile paralellik göstermektedir (62). Gruplardaki yaş ortalamasının risk

artıkça artıyor olması; orta risk grubu (ortalama yaş $51,80 \pm 10,77$) ile yüksek risk grubu (ortalama yaş $67,38 \pm 7,85$) arasında plak varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka yol açmazken, mevcut plaklardaki kalsifikasyonun yaş ilerledikçe anlamlı bir şekilde arttığı şeklinde değerlendirildi. Yani erken yaşlardan beri var olan plaklar yaşlandıkça kalsifiye olmaktadır.

KIMK değerleri açısından grupları incelediğimizde yine literatürle benzer şekilde orta ve yüksek riskli hastalar arasında anlamlı fark bulduk (108-114). Orta riskli hastaların KIMK değerlerinde, düşük risklilere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış bulduk. Sonuçta KIMK değeri arttıkça kardiyovasküler ölümcül olay riski artış göstermekte, ancak bu artış göreceli olarak aterosklerozun daha ileri evrelerinde anlam kazanmaktadır.

Bu çalışmada düşük risk grubunda KAKS, KIMK ve ADMA düzeylerine bakmanın klasik risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile elde edilen bilgiye ilave bir bilgi sağlamadığını, yalnızca orta-yüksek risk gruplarında değerli olduğunu gösterdik.

Endotel disfonksiyonu görüntüleme yöntemleriyle plağın tespit edilemediği dönemde başlar. Asemptomatik düşük risk grubundaki bu hastalarda klasik risk faktörlerinin on yıllık ölümcül kardiyovasküler olay öngörüsü zayıftır. Saptanabilir plağın olmadığı ancak endotel disfonksiyonunun olduğu en erken evrede, plazma ADMA düzeylerinin ileride gelişebilecek ölümcül kardiyovasküler hastalığı öngörebilme değerini araştırdık.

ADMA, L-Arjinin'in hücre içerisinde PRMT I ve II enzimlerince katalizlenmesi neticesinde oluşur. Sadece serbest ADMA, NOS enzimini inhibe etme yeteneğine sahiptir. Proteine bağlı formunun böyle bir etkisi yoktur. Biyolojik etkilerini plazma düzeylerinden çok hücre içi düzeyleri belirler. ADMA, NOS enziminin her üç izoformunu da yarışmalı

olarak inhibe eder. Ancak ortama çok fazla miktarda NOS enziminin substratı olan L-Arjinin eklenmesiyle ADMA'nın NOS üzerindeki inhibitör etkisi geri döndürülebilir (152). Plazma ADMA düzeyleri eşit ancak serum L-arjinin düzeyleri birbirinden farklı olan iki hastada, ADMA'nın eNOS inhibisyonu (endotel disfonksiyonu yapabilme yeteneğini) konsantrasyon bağımlı olmaktadır. L-arjinin düzeyleri ve DDAH enzim aktivitesindeki kişisel farklılıklar, sitozolik ve plazma ADMA düzeylerinin farklı klinik anlamlarının olması sebebiyle bizce plazma ADMA tek başına bağımsız bir endotel disfonksiyonu belirteci olmaktan uzaktır. Ayrıca ADMA'nın tek hedefinin NOS enzimi olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. ADMA için potansiyel bir hedef de ADMA'yı metabolize eden DDAH'larla benzer yapıda bir enzim olan "arjinin glisin amino transferaz" enzimi olabilir (153). ADMA'nın etki sonlanımı plazmada bulunmayan sadece dokularda (özellikle karaciğer ve böbreklerde) bulunan DDAH enziminin gerçekleştirilmesiyle gerçekleşir. DDAH hücre içi enzimdir. Plazmada bulunmadığı gösterilmiştir. ADMA'nın %70'i DDAH tarafından inaktive edilmektedir. Bu nedenle DDAH enzim aktivitesi, plazma ADMA'dan çok daha önemlidir (154-157). Literatürde plazma ADMA düzeylerinin aterosklerotik KAH (136, 145), kardiyak mortalite (146, 147, 148) ile ilişkili olduğunu söyleyen yayınlar varsa da ilişkisinin olmadığını söyleyen yayınlar da vardır (135, 154-156).

Çalışmamızın sonucunda SCORE risk sınıfına göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında hastaların plazma ADMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlemedik. Plazma ADMA düzeylerine bakılarak hastaların on yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesi mümkün görünmemektedir.

Aterosklerozun diğer hastalıklar gibi erken dönemde tedavisi kolay ancak tanısı zordur. Komplike plaklar ise kolay tanınır ancak ölümcüldür.

İleride yapılacak çalışmalar neticesinde koroner plak varlığından önceki bir dönemde riskli popülasyonun belirlenmesi ve gelecekteki ölümcül kardiyovasküler olay sıklığının öngörülebilmesi erken tedavi şansını biz klinisyenlere sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Plazma ADMA düzeyinin KAKS, KIMK sağ/sol ve koroner plak varlığı açısından bir değeri tespit edilmemiştir. Bu durum klasik risk faktörleri ile elde edilen SCORE risk puanlamasına göre hastalar sınıflandırıldığında veya SCORE risk grubundan bağımsız olarak tüm hastalar için ayrı ayrı geçerlidir.

2. SCORE risk puanlamasına göre on yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık riski arttıkça hastaların KAKS değeri artmaktadır. Özellikle aterosklerozun daha geç evrelerinde ortaya çıkan kalsifikasyon ile paralel olarak, KAKS değeri orta ve yüksek risk grupları arasında daha belirleyici bulundu. Subklinik dönemde asemptomatik hastalarda SCORE risk sınıflamasına göre orta riskli grupta KAKS bakılması ilave bilgi sağlayabilir. Düşük risk grubunda KAKS değerlendirmesi yapmak, klasik risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile elde edilen bilgiye ilave bir bilgi vermemektedir.

3. KAKS değerinin >50 olması durumunda duyarlılığın %62, özgüllüğün %85 olduğu bulundu.

4. SCORE risk puanlamasına göre on yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık riski arttıkça hastaların KIMK değeri artmaktadır. Ancak risk arttıkça KIMK'da izlenen bu artış, henüz koroner arterlerde plakların bile olmadığı erken evrede istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamaktadır. Subklinik dönemde asemptomatik hastalarda SCORE risk sınıflamasına göre orta riskli grupta KAKS'dan önce KIMK bakılması ilave bilgi sağlayabilir. Düşük risk grubunda KIMK değerlendirmesi yapmak, klasik risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile elde edilen bilgiye ilave bir bilgi vermemektedir.

5. KIMK değeri $\geq 0,585$ mm için ise duyarlılık %85, özgülük %55 olarak saptandı.

6. Orta ve yüksek riskli hasta gruplarını değerlendirdiğimizde, KAKS ve KIMK sağ/sol değerleri arasında zayıf korelasyon vardı (orta risklilerde $p=0,002$ ve $r=0,432$ / $p=0,002$ ve $r=0,435$) (yüksek risklilerde $p=0,005$ ve $r=0,726$ / $p<0,001$ ve $r=0,904$). Tüm hastaları değerlendirdiğimizde ise, istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon vardı ($p<0,001$ ve $r=0,416$ / $p<0,001$ ve $r=0,519$).

7. KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory. *New Engl J Med* 1999;340:115-126.
2. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: Lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Jun;5(6 Suppl):141B-149B.
3. Werf F Van de, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2008;29(23):2909-45.
4. Dünya sağlık örgütü 2004 Yılı Ölüm ve Sakatlık Nedenleri Raporu.
5. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 23;49(3):378–402.
6. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):210–5.
7. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–94.

8. Salonen J, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245–9.
9. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(3 suppl):II56–65.
10. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432–7.
11. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, Schmidt-Lucke C, Kusus M, Maas R, Schwedhelm E, Strodter D, Simon BC, Mugge A, Daniel WG, Tillmanns H, Maisch B, Streichert T, Boger RH. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J* 2006;152(3):493, e491–498.
12. Stuhlinger MC, Conci E, Haubner BJ, Stocker EM, Schwaighofer J, Cooke JP, Tsao PS, Pachinger O, Metzler B. Asymmetric dimethyl L-arginine (ADMA) is a critical regulator of myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2007;75(2):417–425.
13. Tanaka M, Sydow K, Gunawan F, Jacobi J, Tsao PS, Robbins RC, Cooke JP. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase overexpression suppresses graft coronary artery disease. *Circulation* 2005;112(11):1549–1556.
14. Nicholls SJ, Wang Z, Koeth R, Levison B, DeFraio B, Dzavik V, Griffith OW, Hathaway D, Panza JA, Nissen SE, Hochman JS, Hazen SL. Metabolic profiling of arginine and nitric oxide pathways predicts hemodynamic abnormalities and mortality in patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Circul*. 2007 Nov 13;116(20):2315-24.
15. Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension*. 2006 Aug;48(2):278-85. Epub 2006 Jun 26.
16. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, Kohno K, Tamai O, Wada Y, Yasukawa H, Iwami G, Okuda S, Imaizumi T. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension*. 1997 Jan;29(1 Pt 2):242-7.

17. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, Vallance P. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Aug 1;23(8):1455-9.
18. Zhang WZ, Venardos K, Finch S, Kaye DM. Detrimental effect of oxidized LDL on endothelial arginine metabolism and transportation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(5):920-8.
19. Nicholls SJ, Wang Z, Koeth R, Levison B, DelFraino B, Dzavik V, Griffith OW, Hathaway D, Panza JA, Nissen SE, Hochman JS, Hazen SL. Metabolic profiling of arginine and nitric oxide pathways predicts hemodynamic abnormalities and mortality in patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Circul.* 2007 Nov 13;116(20):2315-24.
20. Sonmez A, Celebi G, Erdem G, Tapan S, Genc H, Tasci I, Ercin CN, Dogru T, Kilic S, Uckaya G, Yilmaz MI, Erbil MK, Kutlu M. Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2010 May;32(3):179-83.
21. Report F. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction: executive summary. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. *Archives of Internal Medicine.* 1991;151(6):1071-1084.
22. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353:89-92.
23. Onat A, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk Yetişkinlerde Hiperkolesterolemi ve Hipertansiyon Birlikteliği: Sıklığına ve Kardiyovasküler Riski Öngördürmesine İlişkin TEKHARF Çalışması Verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2004; 32:533-41.
24. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi (National Health and Nutrition Examination Survey III, NHANES III)
25. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanans F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:93.
26. Eberly LE, Neaton JD, Thomas AJ, Yu D; Multiple-stage screening and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial *Clin Trials.* 2004;1:148-61.

27. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
28. Glueck CJ, Gartside PF, Fallart RW, Sielski J, Steiner PM. Longevity syndromes: familial hypobeta and familial hyperalpha lipoproteinemia. *J Lab Clin Med* 1976;88:941-57.
29. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
30. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
31. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
32. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.
33. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:1112-9.
34. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700-7.
35. Wong ND, Wilson PWF, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991;115:687-93.
36. Keys A, Arvanis C, Blackburn H. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980; 381.
37. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367-72.

38. Law MR. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 1999;(suppl S):S3-S8.
39. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RWF, Assmann G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990;11:462-71.
40. People's Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. An epidemiological study of cardiovascular and cardiopulmonary disease risk factors in four populations in the People's Republic of China: baseline report from the P.R.C.-U.S.A. Collaborative Study. *Circulation* 1992;85:1083-96.
41. Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994;308:373-9.
42. Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ* 1994;308:363-6.
43. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP, for the PDAY Research Group. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:95-106.
44. McGill HC Jr, McMahan CA, and the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Determinants of atherosclerosis in the young. *Am J Cardiol* 1998;82:30T-6T.
45. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, Malcom GT, Tracy RE, Oalman MC, Strong JP, for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1998-2004.
46. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987;257:2176-80.
47. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang K-Y, Levine DM. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993;328:313-8.

48. Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000;284:311-8.
49. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
50. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
51. Libby P, Schoenbeck U, Mach F, Selwyn AP, Ganz P. Current concepts in cardiovascular pathology: the role of LDL cholesterol in plaque rupture and stabilization. *Am J Med* 1998;104(2A):14S-8S.
52. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999;353(suppl II):SII5-SII9.
53. Théroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195-206.
54. Brown BG, Stewart BF, Zhao X-Q, Hillger LA, Poulin D, Albers JJ. What benefit can be derived from treating normocholesterolemic patients with coronary artery disease? *Am J Cardiol* 1995;76:93C-7C.
55. Brown BG, Zhao XQ. Lipid therapy to stabilize the vulnerable atherosclerotic plaque: new insights into the prevention of cardiovascular events. In: Grundy SM, ed. *Cholesterol-lowering therapy: evaluation of clinical trial evidence*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000:249-72.
56. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;65(12 Pt 2):S140-6.
57. Abdalla Abbas M, Guenther A, Galantucci S, Fawi G, Comi G, Kwan J, et al. Microbial risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases: potential therapeutical options. *Open Neurol J* 2008;2:20-4.

58. Alizadeh Dehnavi R, de Roos A, Rabelink TJ, van Pelt J, Wensink MJ, Romijn JA, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008;200:417-23.
59. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis* 2009;20:15-20.
60. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79(8 Suppl):1544-51.
61. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
62. McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, Budoff MJ, Nasir K, Blumenthal RS, Jones SR. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 9;56(20):1613-22.
63. Libby P, Schoenbeck U, Mach F. Current concepts in cardiovascular pathology: the role of LDL cholesterol in plaque rupture and stabilization. *Am J Med* 1998;104(2A):14S-18S.
64. Tzivoni D, Klein J. Improvement of myocardial ischemia by lipid lowering drugs. *Eur Heart J* 1998;19:230-234.
65. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281-91.
66. Smith SC Jr, Amsterdam E, Balady GJ, Bonow RO, Fletcher GF, Froelicher V, Heath G, Limacher MC, Maddahi J, Pryor D, Redberg RF, Roccella E, Ryan T, Smaha L, Wenger NK. AHA Conference Proceedings: Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation* 2000;101:E12-E16.
67. Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary: AHA Conference Proceedings: Prevention Conference V. *Circulation* 2000;101:111-6.

68. Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, D'Agostino RB Sr., Hill M, Houston-Miller N, Kannel WB, Krauss R, Krumholz HM, Lauer RM, Ockene IS, Pasternak RC, Pearson T, Ridker PM, Wood D. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the highrisk patient for primary prevention: medical Office assessment. *Circulation* 2000;101:E3-11.
69. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR III, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation* 2000;101:111-16.
70. Philip Greenland, Joseph S. Alpert, George A. Beller, Emelia J. Benjamin, Matthew J. Budoff, Zahi A. Fayad, Elyse Foster, Mark. A. Hlatky, John McB. Hodgson, MD, Michael S. Lauer, Leslee J. Shaw, Sidney C. Smith Jr, MD, Allen J. Taylor, William S. Weintraub, Nanette K. Wenger, 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation*. 2010; 122: e584-e636
71. Erbel R, Ge J, Bockisch A. Value of intracoronary ultrasound and doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries. *Eur Heart J* 1996;17:880-889.
72. D'Agostino RB, Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743.
73. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyse D, Castaigne A. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20:1973.
74. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
75. World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries. *J Hypertens* 2007; 25:1578-82.

76. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28:2375-414.
77. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005; 91: v1-v52.
78. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007; 335:136.
79. Mark Woodward, Peter Brindle and Hugh Tunstall-Pedoe. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC) 2007; 93:172-6.
80. Nambi V, Ballantyne, CM. "Risky business": ten years is not a lifetime. *Circulation* 2009; 119:362.
81. Scott, IA. Evaluating cardiovascular risk assessment for asymptomatic people. *BMJ* 2009; 338:a2844.
82. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, Guerci AD, Lima JA, Rader DJ, Rubin GD, Shaw LJ, Wiegers SE. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006 Oct 17;114(16):1761-91)
83. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1997 Apr 1;95(7):1791-8.
84. Baumgart D, Schmermund A, Goerge G, Haude M, Ge J, Adamzik M, Sehnert C, Altmaier K, Groenemeyer D, Seibel R, Erbel R. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jul;30(1):57-64

85. Nasir K, Budoff MJ, Post WS, Fishman EK, Mahesh M, Lima JA, Blumenthal RS. Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification: current utility and future directions. *Am Heart J.* 2003 Dec;146(6):969-77.
86. Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, Berman D. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation.* 2002 Apr 16;105(15):1791-6.
87. Sharir T, Bacher-Stier C, Dhar S, Lewin HC, Miranda R, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Identification of severe and extensive coronary artery disease by postexercise regional wall motion abnormalities in Tc-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol.* 2000 Dec 1;86(11):1171-5.
88. Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, Stanford W, Wolfkiel C, Georgiou D, Budoff M, Reed J. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Feb;27(2):285-90.
89. Kennedy J, Shavelle R, Wang S, Budoff M, Detrano RC. Coronary calcium and standard risk factors in symptomatic patients referred for coronary angiography. *Am Heart J.* 1998 Apr;135(4):696-702.
90. Raggi P. Role of coronary calcium screening in preventive cardiology. *Prev Cardiol.* 2003 Fall;6(4):214-7. Review.
91. Shaw LJ, Raggi P, Berman DS, Callister TQ. Cost effectiveness of screening for cardiovascular disease with measures of coronary calcium. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003 Sep-Oct;46(2):171-84. Review.
92. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:225-230.
93. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol.* 1992 Mar 15;69(8):729-32.

94. Little JA. Coronary prevention and regression studies updated. *Can J Cardiol*. 1988 Jul;4 Suppl A:11A-15A. Review.
95. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, van Dijck W, van Rooij FJ, Witteman JC. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):572–7
96. LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, Barlow CE, Radford NB, Levine BD, Pippin JJ, Gibbons LW, Blair SN, Nichaman MZ. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women *Am J Epidemiol*. 2005 Sep 1;162(5):421–9
97. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):158–65
98. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):210–5.
99. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, Chomka EV, Liu K. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation*. 2003 May 27;107(20):2571–6
100. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–32.
101. Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M Jr. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol*. 1993 Aug 1;72(3):247–54.
102. 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.

103. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-32.
104. 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 Cardiol* 1993; 72:247-254.
105. 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.
106. Rumberger JA, Brundage BH, 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.
107. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. *J Hypertens*. 2002 Dec;20(12):2317-25.
108. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. Salonen JT, Salonen R. *Circulation*. 1993;87 (Suppl II): 56-65.
109. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:1245-1249.
110. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146:483-494.
111. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr; for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999; 340:14-22.
112. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128:262-269.

113. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients: the SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation*. 1999;100:951–957.
114. Dijk J, van der Graaf Y, Bots ML, Grobbee DE, Algra A. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J*. 2006;27:1971–1978.
115. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, Jacobson M, Mahoney L, Mietus-Snyder M, Rocchini A, Steinberger J, McCrindle B. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009 Nov;54(5):919-50.
116. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, et al. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *Am Heart J* 2010; 160:701-714.
117. Espeland MA, O'Leary DH, Terry JG, et al. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6:3.
118. Costanzo, Perrone-Filardi P, Vassallo E, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2006-2020.
119. Lester SJ, Eleid MF, Khandheria BK, Hurst RT. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2009 Mar;84(3):229-33.
120. Mendoza F, Berman DS, Rafii F, et al. Does zero coronary or aortic calcium score predict the absence of carotid plaque *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):A152.
121. Furchgott RF. The discovery of endothelium-dependent relaxation. *Circulation* 1993;87 (Suppl V) :V3-V8.
122. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.

123. Khan MT, Furchgott RF. 1987. Additional evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. In *Pharmacology*, ed. MJ Rand, C Raper, pp. 341-44.
124. Ignarro U, Buga OM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri O. 1987. Endothelium derived relaxing factor (EDRF) produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84:9265-69.
125. Parkinson IF, Phillips GB. Nitric oxide synthases: enzymology and mechanism-based inhibitors. In :Rubanyi GM, Dzau VJ, eds. *The Endothelium in Clinical Practice. Source and Target of Novel Therapies.* Marcel Dekker, New York,1997,pp. 95-123.
126. Ikeda U, Shimada K. Nitric oxide and cardiac failure. *Clin Cardiol* 1997;20:837-841.
127. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension.* 1986 Jan;8(1):37-44.
128. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 12:S60-2.
129. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, Vallance P. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Aug 1;23(8):1455-9.
130. Masuda H, Azuma H. [Biological and pathophysiological roles of endogenous methylarginines as inhibitors of nitric oxide synthase]. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2002 Jan;119(1):29-35.
131. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Haller H, Böger RH. Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. *Kidney Int Suppl.* 2001 Feb;78:S9-13.
132. Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension.* 2006 Aug;48(2):278-85.

133. Koc F, Tokac M, Erdem S, Kaya C, Unlu A, Karabag T, Vatankulu MA, Demir K, Ayhan S, Kaya A. Serum asymmetric dimethylarginine levels in normotensive obese individuals. *Med Sci Monit.* 2010 Nov;16(11):CR536-9.
134. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangre D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995 Feb 23;75(6):71B-74B.
135. Wang Z, Tang WH, Cho L, Brennan DM, Hazen SL. Targeted metabolomic evaluation of arginine methylation and cardiovascular risks: potential mechanisms beyond nitric oxide synthase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Sep;29(9):1383-91.
136. Paiva H, Kahönen M, Lehtimäki T, Alfthan G, Viikari J, Laaksonen R, Hutri-Kahönen N, Laitinen T, Taittonen L, Raitakari OT, Juonala M. Levels of asymmetrical dimethylarginine are predictive of brachial artery flow-mediated dilation 6 years later. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis.* 2010 Oct;212(2):512-5.
137. Cooke, J. P., Andon, N. A., Girerd, X. J., Hirsch, A. T. & Creager, M. A. (1991) Arginine restores cholinergic relaxation of hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. *Circulation* 83: 1057–1062.
138. Boger R H, Bode-Boger S M, Mugge A, Kienke S, Brandes R, Dwenger A, Frolich J C. Supplementation of hypercholesterolaemic rabbits with L-arginine reduces the vascular release of superoxide anions and restores NO production 1995. *Atherosclerosis* 117: 273–284.
139. Boger R H, Bode-Boger S M, Phivthongngam L, Bohme M, Brandes R P, Mugge A, Frolich J C. Dietary L-arginine slows the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits comparison with lovastatin. *Circulation* 1996: 1282–1290.
140. Candipan R C, Wang B Y, Buitrago R, Tsao P S, Cooke J P. Regression or progression. Dependency on vascular nitric oxide. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996 16: 44–50.
141. Leiper J M, Santa Maria J, Chubb A, MacAllister R J, Charles I G, Whitley G S, Vallance P. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. *Biochem. J.* 343: 209–214.

142. Ito A, Tsao P. S, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke J. P. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 99: 3092–3095.
143. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke J P. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99: 1141–1146.
144. Zoccali C, Benedetto F A, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino L, Fermo I, Boger R. H. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima media-thickness in end stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13: 490–496.
145. Boger R H, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel K J, Kusus M, Schmidt-Lucke C, Strodtter D, Berger J. Asymmetric dimethylarginine and the risk of coronary heart disease: relationship with traditional risk factors as assessed in the multicenter CARDIAC study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43 (suppl.): 515A.
146. Zoccali C, Bode-Boger S M, Mallamaci F, Benedetto F A, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frolich J C, Boger R H. Asymmetric dimethylarginine: an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in end-stage renal disease. *Lancet* 358: 2113–2117.
147. Nijveldt R J, Teerlink T, van der Hoven B, Siroen M P, Kuik D J, Rauwerda J A, van Leeuwen P A Asymmetrical dimethylarginine in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin. Nutr.* 2003 22: 23–30.
148. Lu T M, Ding Y A, Lin S J, Lee W S, Tai H C. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2003 24: 1912–1919.
149. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [published corrections appear in *Circulation.* 2006;113(14):e696 and 2006;114(23):e630]. *Circulation.* 2006 Feb 14;113(6):e85-e151.
150. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK ve ark. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003 :290: 898-904

151. Castelli WP. Lipids risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996;124(Suppl):S1-9.
152. McAllister R, Whitley G, Vallance P. Effects of guanidino and uremic compounds on nitric oxide pathways. *Kidney Int.* 1994;45:737-742
153. Murray-Rust J, Leiper J, McAlister M, Tilley S ve ark. Structural insights into the hydrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Nat Struct Biol.* 2001;8:679–683.
154. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme: NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem.* 1989;264:10205-10209
155. Leiper J, MacAllister R, Whitley G, Santa Maria J, ve ark. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology to microbial arginine deiminases. *Biochem J.* 1999;343:209–214
156. Kang ES., Cates TB., Harper DN., Chiang TM ve ark. An Enzyme Hydrolyzing Methylated Inhibitors of Nitric Oxide Synthase is Present in Circulating Human Red Blood Cells. *Free Radical Research*, 2001; 35: 693-707.
157. Gülcan Kurt Y. Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz enzim aktivitesi ölçüm yöntemi ve klinik uygulamaları. GATA Askeri Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzmanlık Tezi, Ankara, 2007.

