



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

**GEBELİKLE İLİŞKİLİ PLAZMA PROTEİNİ-A, KORONER
KALSİYUM SKORU VE KAROTİS İNTİMA MEDİA
KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. ABDULLAH GÜVEN

ANKARA-2012

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

**GEBELİKLE İLİŞKİLİ PLAZMA PROTEİNİ-A, KORONER
KALSİYUM SKORU VE KAROTİS İNTİMA MEDİA
KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. ABDULLAH GÜVEN**

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

ANKARA-2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, görgü ve tecrübelerini benimle paylaşıp, bilimsel ve sosyal hayatımda yol gösterici olan ve tezimin oluşumu ve basılmasında büyük katkıları bulunan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Beyhan ERYONUCU' ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde emeği geçen ve tecrübelerimin artmasında önemli katkıları olan Doç. Dr. Yusuf Selçoki' ye, Yrd. Doç. Dr. İnci Aslı Atar' a ve Yrd. Doç. Dr. Muhammed Bora Demirçelik' e ve aramıza sonradan katılmasına rağmen hiçbir konuda yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Özgül Malçok' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan memnuniyet duyduğum ve desteklerini aldığım Dr. Makbule Nur Kankılıç, Dr. Ömer Çağlar Yılmaz, Dr. Okan Er, Dr. Halil İbrahim Aydın, Dr. Ayla Irak ve aramıza sonradan katılan Dr. Mahmut Güneş' e ve tezimin istatistik bulgularının oluşumunda emek ve katkılarından dolayı biyoistatistik uzmanı Mesut Akyol' a ayrı ayrı teşekkür ederim.

Son olarak benim bu günlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anneme, babama, kardeşlerime ve tıp eğitimim boyunca ve sonrasında bana sonsuz destek veren, hayatımı onurlandıran çok sevgili hayat arkadaşım, eşim Dr. Münevver GÜVEN' e sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Nisan 2012

Dr. Abdullah GÜVEN

ÖZET VE ANAHTAR KELİMELEER

Giriş: Ateroskleroz tüm dünyada önde gelen bir mortalite ve morbidite nedenidir. Aterosklerotik koroner arter hastalığının(KAH) aşikar hale gelmeden tanısının konulması ve riskli bireylerin daha doğru saptanması için koroner kalsiyum skoru(KKS), karotis intima-media kalınlığı(KIMK) ve gebelikle ilişkili plazma proteini-A' nın(PAPP-A) kullanılması düşünülmüş ve bunlarla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada KKS, KIMK ve PAPP-A değerleri arasındaki ilişkinin araştırılması ve aterosklerozun erken tanısında kullanılmasındaki değerlerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Aralık 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasında MDCT çekilen 99 hasta alınmıştır. Hastaların işlem öncesi venöz kanları alınmış ve serumları -80 derecede saklanmıştır. Hastaların KKS' ları hesaplanmış ve KIMK ölçülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, ateroskleroz risk faktörlerinin olup olmaması, laboratuvar parametreleri kaydedilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmaya 25 kadın(%25,3), 74 erkek(%74,7) olmak üzere 99 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $52,8 \pm 13,1$ idi. Karotis arterde 43 hastada(%43,4) plak izlenmişken 56 hastada(%56,6) plak saptanmamıştır. Daha öncesinden KAH hikayesi olanlarda karotis arterde plak(KAP) daha yüksek izlenmiştir($p < 0,001$). MDCT ile saptanan ileri KAH olanlarda KAP oranı daha yüksek saptanmıştır($p < 0,001$). Diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda olmayanlara göre KAP daha sık gözlenmiştir(sırası ile $p < 0,001$; $p = 0,003$). Diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda PAPP-A, KKS ve KIMK değerleri olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır(her ikisinde de $p < 0,05$). Öncesinden KAH tanısı olanlarda PAPP-A, KKS ve KIMK değerleri olmayanlara göre daha

yüksek izlenmiştir. PAPP-A ile KKS arasında ($p<0,001$), PAPP-A ile hem sağ hem sol KIMK arasında ($p<0,001$), KKS ile KIMK arasında korelasyon gözlenmiştir($p<0,001$). MDCT' ye göre hastaların KAH durumları derecelendirildiğinde PAPP-A' nın KAH saptamada kullanılabilir en uygun cut-off değeri 2,35 ng/ml ve bu değerde sensitivite %94,3, seçicilik %63,9, KKS' nin KAH saptamada kullanılabilir en uygun cut-off değeri 0,4 Agatston ve bu değerde sensitivite %97,2, seçicilik %68,3, sağ ve sol KIMK' nın KAH saptamada kullanılabilir en uygun cut-off değeri 0,6 mm ve bu değerde sağ KIMK için sensitivite %75, seçicilik %87,3, sol KIMK için sensitivite %75,0, seçicilik %79,4' dür.

Tartışma: Çalışmamızın sonucunda KIMK, KKS, PAPP-A değerlerinin hem subklinik hem de aşikar ateroskleroz ile ilişkili olduğu ve aralarında korelasyon bulunduğu izlenmiştir. PAPP-A, KKS, ve KIMK değerleri geleneksel ateroskleroz risk faktörü olanlarda daha yüksek düzeyde bulunmuştur.

Bu veriler ışığında PAPP-A, KKS ve KIMK değerlerinin subklinik ateroskleroz araştırmasında ve tedaviye yol göstermesinde kullanılmasının uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak daha doğru sınır değerler için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Gebelikle ilişkili plazma proteini-A, koroner kalsiyum skoru, karotis intima-media kalınlığı, aterosklerosis, karotis arter plağı

ABSTRACT AND KEYWORDS

AIM: Atherosclerosis is the most common cause of mortality and morbidity in the world. Estimation of the existence of atherosclerotic coronary artery disease before clinically presentation is very important for cardiovascular risk evaluation. Coronary calcium score (CCS), carotid intima-media thickness (CIMT) and pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) are predictors for the development of atherosclerosis. In this study it was aimed to investigate the relationship between CCS, CIMT and PAPP-A for diagnosing atherosclerosis earlier.

METHOD: Ninety-nine patient having multi-detected computerized tomography (MDCT) between December 2011 and December 2012 were included in study. All patients were selected from individuals who underwent MDCT in our hospital with a suspicion of coronary artery disease. The levels of the CCS, CIMT and PAPP of the patients were calculated. Demographic properties, whether or not having risk factors of atherosclerosis and the laboratory parameters of the study patients have been recorded.

RESULTS: In forty-three patients (%43,4), atherosclerotic plaque were detected in carotid artery. The presence of carotid artery plaque (CAP) were associated the existence of coronary artery disease (CAD) ($p < 0,001$). The occurrence of CAP were more frequent in patients with diabetes mellitus and hypertension compared without them (consequently $p < 0,001$; $p = 0,003$). PAPP-A, CCS and CIMT values were also higher in patients with diabetes and hypertension. A significant correlation between PAPP-A and CCS ($p < 0,001$), moderate correlation between CCS and CIMT were observed

($p < 0,001$). Grading the CAD of patients according to MDCT, the optimal cut-off point of PAPP-A in detecting CAD was 2,35 ng/ml with 94,3% sensitivity and 68,3% specificity the optimal cut-off point of right and left CIMT in detecting CAD was 0,6 mm with 75% sensitivity and 87,3% specificity for right CIMT and with 75% sensitivity and 79,4% specificity for left CIMT.

Conclusion: Our study showed that levels of CIMT, CCS, PAPP-A were associated in patient with subclinical and obvious CAD. The values of PAPP-A, CCS, and CIMT have been found higher in patients who has traditional atherosclerotic risk factors.

Accordingly, we concluded that it is proper to use the parameters of PAPP-A, CCS and CIMT in investigating the subclinical atherosclerosis and in guiding treatment. However in order to have more precise cut-off points, larger studies must be carried on.

KEY WORDS: pregnancy associated plasma protein- A (PAPP-A), coronary calcium score (CCS), carotid intima-media thickness (CIMT), atherosclerosis, carotid artery plaque

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜRLER.....	I
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELERİ	II
ABSTRACT AND KEYWORDS	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	X
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.2. Normal Arterler	4
2.2.1. Normal arterde bulunan hücre tipleri.....	4
2.2.1.1. Endotel hücreleri	4
2.2.1.2. Düz kas hücreleri....	5
2.2.2. Damar duvarı katmanları	5
2.2.2.1.İntima	5
2.2.2.2. Media	6
2.2.2.3.Adventisiya	6
2.3. Ateroskleroz	6
2.3.1. Aterosklerozun histopatolojisi	6
2.3.2.Lezyon başlamasının patogenezi	8
2.3.2.1. Aterojenik lipoproteinlerin lezyonu başlattığının kanıtları	8
2.3.2.2. Lezyon başlamasında diğer hipotezler	9
2.3.3. Tip 1 lezyonlar	9
2.3.4. Tip 2 lezyonlar	10
2.3.5. İlerlemeye yatkın tip 2 lezyonlar	11
2.3.6. Tip 3 lezyonlar	12

2.3.7. Tip 1,2 ve 3 lezyonlarda hücreler ve ekstraselüler matriks	12
2.3.7.1. Endotel hücreleri	13
2.3.7.2. Düz kas hücreleri	13
2.3.7.3. Makrofajlar ve makrofaj köpük hücreleri	13
2.3.7.4. Tip 1 , 2 ve 3 lezyonlarda interselüler matriks	13
2.3.8. Tip 4 lezyonlar	14
2.3.9. Tip 5 lezyonlar	15
2.3.10. Tip 6 lezyonlar	16
2.3.11. Aterosklerotik anevrizma	17
2.3.12. Tip 4, 5 ve 6 lezyonlarda hücreler ve ekstraselüler matriks	18
2.3.12.1. Düz kas hücreleri	18
2.3.12.2. Makrofajlar	18
2.3.12.3. Lenfositler.....	19
2.3.12.4. Ekstraselüler matriksteki lipoprotein ve fibrinojen	19
2.3.12.5. Proteoglikanlar	19
2.3.12.6. Kollajen.....	20
2.3.12.7. Elastin	20
2.3.12.8. Kalsiyum	20
2.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri	21
2.4.1. Yaş	21
2.4.2. Sigara.....	21
2.4.3. Hipertansiyon (HT	22
2.4.4. Serum Kolesterolü.....	22
2.4.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) Kolesterol Düşüklüğü	22
2.4.6. Diyabetes Mellitus	23
2.5. Karotis İntima-Media Kalınlığı	23

2.5.1. Subklinik vasküler hastalığı ve KVH riskini belirlemede	
KIMK'nın yeri	24
2.5.2. KIMK ile subklinik vasküler hastalık arasındaki ilişki	25
2.5.3. Karotis USG' sinin KVH risk değerlendirmesinde kullanılışı	25
2.5.4. Klinik pratikte karotis USG'nin rolü	27
2.5.5. Karotis USG tarama tetkiki	28
2.5.5.1. Hasta ve ultrasonu yapanın durumu	28
2.5.5.2. Alet ve görüntü ayarı	29
2.5.5.3. Görüntüleme protokolü	29
2.6. Koroner Arter Kalsifikasyonu	36
2.6.1. Vasküler kalsifikasyonun mekanizması	37
2.6.2. Kemik ve vasküler kalsifikasyon arasındaki benzerlikler	38
2.6.3. Vasküler kalsifikasyonda hücre sel farklılaşma	38
2.6.4. Matriks gama karboksile glutamat proteinin hasarlanması	39
2.6.5. Koroner kalsifikasyonun gösterilmesi	40
2.6.6. KKS hesaplamasında kullanılan yöntemler	41
2.6.6.1. Elektron beam tomografi	41
2.6.6.2. MDCT	41
2.6.7. KKS kullanılarak risk sınıflaması	43
2.6.8. KKS'nin etnik subgruplara uygulanması	44
2.6.9. KKS'nin yaşlılarda uygulanışı	44
2.6.10. Kronolojik yaşa karşın kalp yaşının tanımlanması	44
2.6.11. Koroner kalsiyum paterni ve dağılımı	45
2.6.12. Sıfır skor	45
2.6.13. KKS hesaplamasının klinik uygulaması	46
2.6.14. İlaç tedavisi başlanması ve hedefleri	46
2.6.15. Stres testine hasta seçimi	47

2.6.16. KKS hesaplamasının kullanımının sınırlılığı	48
2.6.17. Koroner arter dışı kazançlar	48
2.7. Matris Metalloproteinazlar (MMP	49
2.7.1. MMP' lerin biyoloji aktiviteleri.....	50
2.7.2. MMP' lerin aktivasyonu	50
2.7.3. MMP'lerin endopeptidaz inhibitörleri	51
2.7.4. MMP ve ateroskleroz ilişkisi.....	51
2.8. Gebelikle İlişkili Plazma Proteini-A (PAPP-A.....	53
2.8.1. PAPP-A ve ateroskleroz ilişkisi	54
2.8.2. IGF-1' in aterosklerozda rolü.....	55
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
3.1. Hasta Seçimi	56
3.2. Hasta Bilgilerinin Alınması.....	56
3.3. Koroner Çok Dedektörlü CT Anjiyografi ve KKS Hesaplama.....	57
3.4. KIMK Ölçümü.....	57
3.5. PAPP-A ve Diğer Labaratuar Parametlerinin Ölçümü	58
3.6. İstatistiksel Analiz.....	58
4. BULGULAR	60
4.1. Genel	60
4.2. Karotis Arterde Plak Oluşumuna Göre Analizler	64
4.3. Statin Kullanımına Göre Analizler	68
4.4. Kronik Hastalıklar ve Kullanılan Maddelere Göre PAPP-A, KKS ve KIMK	72
4.5. PAPP-A, Kalsiyum Skoru ve KIMK Arasındaki İlişkiler	75
4.6. Karotis Arterde Plak Oluşumu Üzerinde Etkili Risk Faktörleri.....	77
4.7. PAPP-A, KKS ve KIMK' nın Seçicilik ve Duyarlılığı	79
5.TARTIŞMA.....	82
2.6. SONUÇLAR	92
2.7. KAYNAKLAR.....	94

KISALTMALAR

AKA	: Ana Karotis Arteri
ALT	: Alanin-amino transferaz,
ASE	: American Society of Echocardiography,
AST	: Aspartat-amino transferaz,
BMP	: Kemik Morfojenik Protein,
CT	: Bilgisayar Tomografi,
DM	: Diyabetes Mellitüs,
EBT	: Elektron Beam Tomografi,
EKA	: Eksternal Karotis Arter
EKG	: Elektrokardiyografi
ESM	: Ekstraselüler Matriks,
FRS	: Framingham Risk Skoru,
GGT	: Gama glutamil transferaz
GLA	: Gama Karboksilik Asit,
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein,
HT	: Hipertansiyon
HU	: Hounsfield Ünitesi,
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü,
IGFBP	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein,
IVUS	: İnvasküler Ultrasonografi,
İKA	: İnternal Karotis Arter,
KAH	: Koroner arter hastalığı,
KAK	: Koroner Arter Kalsifikasyonu,
KAP	: Karotis Arter Plağı,

KIMK	: Karotis intima-media kalınlığı,
KKS	: Koroner Kalsiyum Skoru,
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık,
LAD	: Sol Anteriyor İnen Arter,
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein,
MDCT	: Multidedektör Koroner Tomografi,
MGP	: Matriks Gama Karboksil Protein
MI	: Miyokardiyal İnfarktüs,
MMP	: Matriks metalloproteinaz,
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NCEP-ATP3	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli 3
PAH	: Periferik Arter Hastalığı,
PAPP-A	: Gebelikle İlişkili Plazma Proteini-A (pregnancy associated plasma protein-A)
TIMP	: Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü,
USG	: Ultrasonografi,

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLULAR

Tablo 2.5.1: Edinburg Arter Çalışması' na göre yaş ve cinsiyete göre AKA' nın uzak duvar KIMK persentil değerleri	35
Tablo 2.5.2: Karotid Atherosclerosis İlerleme Çalışması'na göre yaş ve cinsiyete göre KIMK persentil değerleri.....	36
Tablo 2.5.3: ARIC Çalışması'na göre yaş ve cinsiyet, segment ve ırka göre ortalama KIMK persentil değerler	36
Tablo 2.6.1: KAK skoruna göre risk belirleme ve tedavi hedefleri	47
Tablo 4.1.1: Hastaların radyoloji ve biyokimya sonuçları.....	60
Tablo 4.1.2: Hastalarımızın bazı özelliklerine göre dağılımı	61
Tablo 4.2.1: Karotis arterde plak (KAP) varlığına göre radyoloji ve biyokimya sonuçları.....	64
Tablo 4.2.2: Önceki KAH hikayesine göre KAP dağılımı.....	65
Tablo 4.2.3: Tomografi damar tıkanıklığı sonuçlarına göre KAP dağılımı.....	66
Tablo 4.2.4: Bazı gruplara göre KAP dağılımı.....	67
Tablo 4.2.5: IMT persentillere göre KAP dağılımı	68
Tablo 4.3.1: Statin kullanımına göre radyoloji ve biyokimya sonuçları.....	69
Tablo 4.3.2: Önceki KAH hikayesine göre statin kullanımı	70
Tablo 4.3.3: Tomografi damar tıkanıklığı sonuçlarına göre statin kullanımı	71
Tablo 4.3.4: IMT persentillere göre statin kullanımı	71
Tablo 4.3.5: KAH hikayesi olmayanlarda statin kullanımına göre PAPP-A, Kalsiyum Skoru ve KIMK sonuçları	72

Tablo 4.4.1: DM'e göre PAPP-A, kalsiyum skoru ve KIMK sonuçları	73
Tablo 4.4.2: HT'ye göre PAPP-A, KKS ve KIMK sonuçları.....	74
Tablo 4.4.3: KAH'a göre PAPP-A, Kalsiyum Skoru ve KIMK sonuçları.....	75
Tablo 4.6.1: Karotis arterde plak oluşumu üzerinde anlamlı risk faktörleri.....	78

ŞEKİLLER:

Şekil 4.5.1: PAPP-A ile kalsiyum skoru arasındaki korelasyonlar	75
Şekil 4.5.2: PAPP-A ile sağ KIMK arasındaki ilişki.....	76
Şekil 4.5.3: PAPP-A ile sol KIMK arasındaki ilişki	76
Şekil 4.5.4: Kalsiyum skoru ile sağ KIMK arasındaki ilişki	77
Şekil 4.5.5: Kalsiyum skoru ile sol KIMK arasındaki ilişki	77
Şekil 4.7.1: PAPP-A için duyarlılık ve 1-seçicilik ROC eğrisi	79
Şekil 4.7.2: Kalsiyum skoru için duyarlılık ve 1-seçicilik ROC eğrisi	80
Şekil 4.7.3: Karotis arter kalınlığı (sağ-sol) için duyarlılık ve 1-seçicilik ROC eğrisi.....	81

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz öncelikle batı toplumunun önde gelen mortalite nedeni olmakla birlikte artık tüm dünyada önemli bir mortalite nedenidir. Aterosklerotik lezyonlar genetik temelde çevresel faktörlerin de etkisi ile gelişmektedir. Ateroskleroz çocukluk çağında oluşan yağlı çizgilenmeler ile başlayıp erişkin dönemde tıkaçıcı arter hastalığı veya trombotik olayın sonucu gelişen anstabil anjina ve miyokard infarktüsüne(MI) ilerleyebilir.

Ateroskleroz genetik olarak hassas bireylerde inflamatuvar olaylar ve mekanik kuvvetlerin etkisi ile oluşmakla birlikte bazı tanımlanmış risk faktörleri ile süreç daha hızlı olmakta ve daha ileri aşamaya ulaşmaktadır. Bu risk faktörleri ilk olarak Framingham çalışması ile gösterilmiştir. Bu risk faktörleri kullanılarak koroner arter hastalığının aşikar hale gelmeden tanımlanması amacıyla risk skorlamaları geliştirilmiştir. Ancak bu skorlamaların belirli sınırlılıkları vardır. Bu nedenle koroner arter hastalığının aşikar hale gelmeden tanısının konulması ve riskli bireylerin daha doğru saptanarak tedavilerinin başlanması için başka tanı yöntemlerinin kullanılması gündeme gelmiştir.

Karotis intima-media kalınlığının(KIMK) taranması aterosklerotik yükü ve KAH riskini araştırmak açısından güvenilir, invaziv olmayan, tekrarlanabilirliği olan bir tetkiktir. Yapılan çeşitli araştırmalarda KIMK'nın MI, inme, kardiyovasküler hastalık(KVH) ve ölüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. KIMK diğer risk faktörleriyle birlikte koroner arter hastalığı(KAH) riskinin değerlendirilmesinde ek bilgi sağlayabilir. Ayrıca yüksek KIMK ile koroner anjiyografide önemli darlık saptanması arasında ilişki olduğu izlenmiştir. Karotis arter plağının(KAP) da KVH riski belirlemede değerli olduğu ve hatta KIMK'dan daha fazla pozitif prediktif değer taşıdığı izlenmiştir. KIMK KVH risk faktörleri, prevalansı ve insidansı ile ilişkili

bulunmuştur. KIMK'daki artış risk faktörlerine yönelik yapılan girişimler ile yavaşlatılabilir, hatta geri çevrilebilir ve bunun gelecekteki KVH olaylarındaki azalma ile de ilişkili olduğu izlenmiştir. KIMK subklinik vasküler hastalığı yansıtır.

Koroner arter kalsifikasyonu ilk olarak Virchow tarafından tanımlanmıştır. Sonrasında yapılan çalışmalarda tüm koroner arter kalsifikasyonlarının intimal ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kontrast içermeyen düşük radyasyonlu kalp tarama görüntülerinden alınan bilgilerin geleneksel risk faktörlerine ek olarak koroner arter hastalığı riski olan hastaların tanısının konmasında ve prognozlarının belirlenmesinde kullanılabileceği görüşü yaygınlaşmaktadır. Asemptomatik hastalarda kardiyovasküler sonuçların tahmininde koroner kalsiyum skoru(KKS) hesaplamasının değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Koroner arter kalsifikasyonunun(KAK) hemen her zaman mural ateromatöz plak ile ilişki olduğu gösterilmiştir. Histolojik ve intravasküler ultrason (IVUS) ile yapılan incelemelerde KAK ile koroner arter plağı arasında ilişki saptanmıştır. Bu nedenle KKS koroner plak yükünün ve gelecekte kardiyak olay ihtimalinin tahmininde kullanılabilir. KAK ile subklinik ateroskleroz saptama olasılığı %100' e yakındır.

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli 3 (NCEP-ATP3) klavuzunda multiple risk faktörü olan bireylerde yüksek koroner kalsiyum skorunun olması (>75. persentil) ileri aterosklerozun bulunduğu ve yoğun LDL azaltıcı tedavi gereksiniminin olduğu manasına geldiği belirtilmektedir.

Bazı çalışmalarda düşük-orta konvansiyonel riskli hastada KAK varlığının, sadece diyabet ve sigara varlığına göre daha yüksek gelecekte kardiyak olay riski taşıdığı ve kadınlarda sadece KAK' ın gelecekteki kardiyak olayla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan bazı

çalışmalarda da Framingham risk faktörlerine göre düzenlendiğinde bazal KAK değerinin prognostik bir değer taşıdığı izlenmiştir.

Genç asemptomatik bireylerin çoğunda sıfır skorda aterosklerotik plak yüksek oranda olmakla birlikte, koroner olay riski düşüktür. Bu sonuçlara göre sıfır skorda koroner olay ve mortalite riski düşük olmakla birlikte sıfır üstü skorlarda risk artmaktadır.

Pregnancy-associated plazma proteini-a(PAPP-A) yüksek moleköl ağırlıklı, çinko bağlayan bir metalloproteinazdır. PAPP-A' nın erozyona uğramış ve rüptüre olmuş plaklarda fazla miktarda üretildiği ancak stabil plaklarda göreceli olarak düşük miktarda olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalarda stabil koroner arter hastalığı olanlarda PAPP-A seviyesinin daha kompleks ve daha yaygın ateroskleroz varlığında daha yüksek değerde olduğu izlenmiş ve semptomların tekrarlaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda amacımız multidedektör koroner tomografi (MDCT) ile saptanan koroner kalsiyum skoru, ultrasonografi (USG) ile ölçülen KIMK ve kan numunelerinden ölçülen PAPP-A değeri arasındaki ilişkinin araştırılması ve aterosklerozun erken tanısında kullanılmasının değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.2. Normal Arterler

2.2.1. Normal arterde bulunan hücre tipleri

2.2.1.1. Endotel hücreleri

Endotel hücreleri damarın kan ile temas eden yüzeyinde bulunurlar. Vasküler homeostazisin sağlanmasında önemli rolleri vardır. Kanın sıvı halde bulunmasını sağlarlar. Bu etkiyi endotel yüzeyinde üretilen heparan sülfat sayesinde sağlarlar. Heparan sülfat, heparin gibi antitrombin 3 inhibitörüdür ve trombinin aktive olmasını önler. Yine endotel yüzeyinde bulunan trombomodulin trombine bağlanır ve protein S ve C aktivasyonu ile antitrombotik etki sağlar. Eğer trombüs oluşursa normal endotel hücresi bu trombüsü parçalayabilir. Endotel hücreleri hem doku tipi hem de ürokinaz tipi plazminojen aktivatörleri üretebilirler. Bu enzimler plazminojeni aktive ederek plazmini oluştururlar ve fibronolitik etki sağlarlar(1).

Endotel hücreleri embriyogenez sırasında embriyonun periferinde bulunan kan adacıklarından oluşurlar. Endotel hücrelerinin öncüsü olan anjiyoblastlar ile kan hücresi öncülleri aynı bölgede bulunurlar. Endotel hücreler aynı bölgeden oluşmalarına rağmen kendi içerisinde belirgin heterojenite gösterirler. Endotel hücre heterojenitesi hem çevresel uyarılara hem de gelişim sırasında kazanılan epigenetik özelliklere bağlıdır(2). Endotel hücrelerde bir hasar olduğunda dolaşımda bulunan endotel hücre öncülleri sayesinde hasarlı kısımların onarıldığı gösterilmiştir. Aterosklerotik risk faktörü fazla olanlarda daha az endotel hücre öncül sayısının olduğu ve az öncül sayısı olanlarda daha kötü prognoz geliştiği, endotel tamirinin ise daha yetersiz olduğu izlenmiştir(3).

2.2.1.2. Düz kas hücreleri

Normal arteryal duvardaki ikinci önemli hücre tipi düz kas hücreleridir. Kasılma ve gevşeme özelliği ile vasküler kan akımını kontrol ederler ve bu etkiyi özellikle musküler arterlerde gösterirler. Aterosklerotik arterlerde ise vazospazma neden olabilirler. Düz kas hücreleri kompleks arteryal ekstraselüler matriks üretimine neden olurlar. Bu hücrelerin intimal göçü ve proliferasyonu aterosklerozda intimal hiperplaziye, perkütan girişim sonrası intimal restenoza ve bypass sonrası ven greftlerinde anastomotik hiperplaziye neden olur. Düz kas hücrelerinin ölümü ateromatöz plakların destabilizasyonuna veya ektazik yeniden şekillenmeye(remodeling) ve sonrasında anevrizma formasyonuna neden olur.

Endotel hücreleri genel bir öncüden köken almakla birlikte, düz kas hücrelerinin birçok kaynağı vardır.

Endotelyal hücrelerde olduğu gibi düz kas hücrelerinin gelişiminin de erken evrelerinde moleküler düzeyde heterojenite vardır(1).

2.2.2. Damar duvarı katmanları

Normal arterde iyi gelişmiş 3 tabaka bulunmaktadır.

a-İntima

b-Media

c-Adventisiya

2.2.2.1.İntima

En iç tabakadır. Tek sıralı endotel hücreleri bazal membranın üzerine yerleşmiştir. Bazal membran tip 4 kollajen gibi fibriller olmayan kollajen tipleri, laminin, fibronektin ve başka

moleküllerden oluşur. Yaşlanmayla birlikte tip 1 ve tip 3 kollajen gibi fibriler kollajen miktarı artar. Düz kas hücreleri bu ekstraselüler yapıları oluştururlar. İnternal elastik lamina, intima ile media tabakası arasındaki sınırı oluşturur(1).

2.2.2.2. Media

Bu tabaka internal elastik laminanın altındadır. Elastinden zengin ekstraselüler matriks tabakasıyla ayrılmış konsantrik düz kas hücresi tabakaları içerir. Normal arterlerde düz kas hücreleri nadiren çoğalırlar. Eksternal elastik lamina, media ile adventisiya tabakası arasındaki sınırı oluşturur(1).

2.2.2.3. Adventisiya

İntimada bulunan kollajen liflerine göre daha gevşek yerleşmiş kollajen lifleri içerir. Vaso vasorumlar ve sinir sonları bu tabakada bulunur. Diğer arteriyal duvar katmanlarına göre hücreler daha seyrek(1).

2.3. Ateroskleroz

Ateroskleroz öncelikle batı toplumunun önde gelen mortalite nedeni olmakla birlikte artık tüm dünyada önemli bir mortalite nedenidir(4).

2.3.1. Aterosklerozun histopatolojisi

Aterosklerotik lezyonları kabaca 2 grupta inceleyebiliriz. Bunlar erken ve geç aterosklerotik lezyonlardır. Erken aterosklerotik lezyonlar 3 gruba ayrılır.

Aterosklerotik lezyonlar;

A-Erken tip aterosklerotik lezyonlar;

a- Tip 1,

b- Tip 2,

c- Tip 3.

B– Geç tip aterosklerotik lezyonlar;

a- Tip 4,

b- Tip 5,

c- Tip 6.

Erken tip lezyonlar göreceli olarak küçüktür ve anormal lipoprotein ve kolesterol ester birikimi gösterirler. Makrofajlar başta olmak üzere artmış hücre yoğunluğu ve başlıca makrofajlarda olmak üzere lipit zerreciklerinin birikimi saptanmıştır(5). Matriks yapısında değişiklikler ve intimal yapıda bozulma minimaldir. Lezyona komşu olan mediada ve adventisiyada hastalık yoktur. Buna karşılık ilerlemiş lezyonlarda intimalı bozacak ve hasarlayacak miktarda ekstraselüler lipit birikimi mevcuttur ve bu lipit birikimi komşu media ve adventisiya tabakasında yapısal değişikliklere neden olur(5). İlerlemiş lezyonlarda bir süre sonra trombotik süreç baskın olmaya başlar ve bu durum aterosklerozda hızlanmaya ve klinik olarak aşikar ateroskleroza neden olabilir.

Erken lezyonların klinik önemi gelecekteki olası hastalıkların gizli belirteci olmasıdır. Labaratuvar çalışmalarında tip 3 lezyon başlamasının veya öncesinin tesbitiyle alınacak önleyici müdahalelerle lezyonların ilerlemesinin azaltılabileceği gösterilmiştir(5).

2.3.2. Lezyon başlamasının patogenezi

2.3.2.1. Aterojenik lipoproteinlerin lezyonu başlattığının kanıtları

Aterojenik lipoproteinlerin arteriyal intimada birikiminin bir takım hücrel reaksiyonlara neden olduğu ve lezyon başlamasında esas olay olduğu ile ilgili kanıtlar mevcuttur. Lipoprotein birikimi arttıkça lezyon boyutu ve kompleks yapısı da artar(5). Normalde de aynı lipoproteinler intimada vardır ancak daha az sayıdadır. Aterosklerotik lezyonları başlatacak reaksiyonlara neden olacak birikimin sınırı bilinmemektedir.

İntimal lipoprotein birikiminde plazma lipoprotein miktarı tek belirleyici faktör değildir. Mekanik kuvvetlere daha çok maruz kalan bölgelerde plazma lipoproteinleri lümen yüzeyine daha fazla süre maruz kalırlar ve bu nedenle bu bölgelerde lipoprotein birikimi daha fazla olmaktadır(5).

Kalınlaşmış intimal bölgelerde artmış apolipoprotein B düzeyi saptanmıştır(6) ve yüksek kolesterollü diet alan hayvanlarda intimal LDL değerinin arttığı izlenmiştir(7).

Lipoproteinlerin intimada yakalanmasında matriks proteinleri rol alabilirler ve modifikasyon işlemlerine girebilirler. Modifiye edilen lipoproteinler sonrasında temizleyici reseptör yolağıyla makrofajlara alınabilirler. Bundan sonra temizleyici reseptörler ya da doğal LDL reseptörleri ile LDL partikülleri düz kas hücrelerince alınabilirler(8). Bu endositoza uğrayan lipitler yıkılır ve depolanmak üzere reesterifiye edilirler. Ancak hücrede parçalanmayan veya minimal parçalanmış modifiye(okside olmuş) lipitler bulunabilir(9).

Normalde hasta olmayan intimada makrofajların bulunmasıyla birlikte hiperkolesterolemide daha fazla monosit intimaya girmektedir.(5) Bu monosit göçü monositler için kemotaktik olan okside olmuş lipoproteinler sonucu olabilir(10).

Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek kan kolesterol seviyesi ile yağlı çizgilenme arasında ve koroner kalp hastalığı arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir.

2.3.2.2. Lezyon başlamasında diğer hipotezler

Orjinal hasara cevap hipotezine göre düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesi ve intimada birikmesi atreosklerozun başlangıcındaki hücrel reaksiyondur(11). Endotelial hücre hasarının intimal kalınlaşmayı tetikleyen bir faktör olduğu düşünülmektedir(12). Hücreler hasarlanabilir veya aktive olabilirler. Hücreler lökosit ve düz kas hücreleri için kemotaktik olan lökosit adezyon molekülü ve sitokinler sekrete etmek için uyarılabilirler. Bu sitokinler ayrıca damar duvarındaki hücreler için büyüme faktörü özelliği de gösterirler(13). Başka bir hipotezde ise intimal yüzeydeki plateletler ve fibrin birikimi aterogenezdeki başlatıcı olay olabilir(5).

2.3.3. Tip 1 lezyonlar

İntimada lipit birikiminin ve bu birikime reaksiyon gelişiminin gösterildiği ilk lezyonlar tip 1 lezyonlardır(5). '*Başlangıç lezyonu*' tabiri tip 1 lezyonlar için kullanılır. İnfant ve çocuklarda en fazla bulunur. Ancak erişkinlerde atreoskleroza dirençli damar bölgelerinde de bulunabilirler. Koroner arterlerdeki tip 1 lezyonlar mikroskobik olarak aortada gösterilen sarı noktalara benzerdir(5, 14), ancak çoğu tip 1 lezyon çıplak gözle görülemez.

Tip 1 lezyonlarda lipit zerrelere ihtiva eden küçük, izole makrofaj kümeleri (makrofaj köpük hücreleri) vardır. Koroner arterlerde bu hücreler ekzantirik tarzda adaptif intimal kalınlaşmanın olduğu yerlerde birikirler. Hayatın ilk 8 ayında %45 infantın koroner arterlerinde lipit damlacığı olan makrofajlar vardır(15).

Labaratuar ortamında hiperkolesterolemik hale getirilen hayvanlarda başlangıçtaki hücresele olay intimada makrofaj ve makrofaj köpük hücrelerinin olmasıdır. Hiperkolesterolemi monositler için artmış adhezanı neden olur(5).

İntimal adaptif kalınlaşmanın olduğu yerlerde makrofaj köpük hücre birikimi aterojenik lipoprotein birikiminin hem sekeli hem de belirtecidir(5).

2.3.4. Tip 2 lezyonlar

Tip 2 lezyonlar arteryal yüzeyde yağlı çizgilenmeler, yamalar, noktalar şeklinde görülürler. Bu lezyonlar çıplak gözle görülebilirler. Bu lezyonlar Sudan 3 ve 4 ile boyandıklarından, bu lezyonlara sudanofilik lezyonlar veya sudanofilia da denir. Tüm tip 2 lezyonlar yağlı çizgilenmeler içermezler. Bu nedenle bir lezyonun tip 2 olarak isimlendirilmesi onun görünebilen yağlı çizgilenmesinin görülmesi ile değil, mikroskopik ihtivası ile belirlenir(5).

Mikroskopik görüntüde primer olarak tip 1' deki izole kümeleşmelerin aksine tabakalaşmış makrofaj köpük hücreleri içerirler. Makrofajlara ek olarak intimal düz kas hücreleri de lipit damlacıkları içerirler. Normal durumdaki intimadan ve tip1 lezyondan daha fazla lipit içermeyen makrofaj bulundururlar. Makrofajlardan daha az sayıda T lenfosit içerirler(16). Makrofajlardan az sayıda ancak normal intimada bulunması gerekenden fazla sayıda mast hücreleri ihtiva ederler(17).

Tip 2 lezyonlarda lipit birikiminin çoğu hücre içindedir. Çoğu lipit makrofaj köpük hücrelerinin içindedir. Elektron mikroskopik olarak ekstraselüler alanda küçük miktarda lipit damlacıkları görülebilir.

Tip 2 lezyonlarda bulunan lipit kolesterol ester, kolesterol ve fosfolipitten oluşur. Ana kolesterol esteri yağ asitleri, kolesterol oleat ve kolesterol linoleattır(18).

6 aydan küçük infantların yarısında aortik küspitlerin yanında yağlı çizgilenmeler vardır(5). Bunlar *süt çocuğu ateroszu* olarak da isimlendirilmiştir. 2-15 yaş arası çocukların %99'unun aortasında yağlı çizgilenmeler vardır. Pubertede aortadaki tip 2 lezyonların yoğunluğu artar.

Koroner arterlerde tip 2 lezyonlar puberte zamanı başlarlar(15). Özellikle sol ön inen arterde (LAD) de sık olarak saptanırlar(19).

Tip 2 lezyonlar torasik aortada ve koroner arterlerde her iki cinsiyette de eşit prevalansta bulunurlar. Ancak kadınlarda abdominal aortada tip 2 lezyona daha sık karşılaşılmaktadır. Bunun nedeninin erkeklerde aterosklerozun daha erken ileri aterosklerotik lezyonlara dönüşmesi olabilir(20). Ayrıca siyah ırkta beyazlara göre daha sık tip 2 lezyon gözlenmiştir(21).

2.3.5. İlerlemeye yatkın tip 2 lezyonlar

İleri aşamalarındaki aterosklerotik lezyonlara dönüşme potansiyeli olan tip 2 lezyonlara tip2a lezyonlar da denir. Bu lezyonlar tip 2 lezyonların küçük bir kısmını oluştururlar. Tip 2 lezyonların büyük kısmı daha ince intimalıdır ve daha az düz kas hücrelerine sahiptir ve ilerlemeye dirençli veya tip 2b olarak isimlendirilirler. Tip 2b lezyon ya ilerlemez, ya yavaş ilerler ya da ancak çok yüksek kolesterol değerlerinde ilerler. Tip 2 lezyonun hangi subgrupta seyredeceğini belirleyen temel faktör mekanik kuvvetlerdir(22).

Tip 2a lezyonu 2b lezyondan ayıran özellikler; düz kas hücresi ihtiva etmesi, adaptif intimal kalınlaşmaya neden olan bol intraselüler matriks içermesi, daha fazla lipoprotein ve makrofaj bulundurması, köpük hücrelerin daha derin intimal tabakalarda bulunması ve ekstraselüler lipit partiküllerinin olmasıdır. Yağ dokusu içermeyen makrofajlar intimanın

hemen altında, köpük hücreler daha derin kısımda ve ekstraselüler yağ partikülleri ise en derin kısımda bulunurlar. Zamanla makrofaj köpük hücreleri birikmekle birlikte eğer endotelial yüzeye ulaşmamışlarsa bu durumda bu lezyonlara '*gizli yağlı çizgilenme*' de denilmektedir(5).

2.3.6. Tip 3 lezyonlar

Bu lezyonlar morfolojik ve kimyasal olarak tip 2 lezyonlar ile aterom arasında köprü konumunda olan bir ara formdur. Aterom tip 4 lezyondur ve ileri aterosklerotik lezyonların ilk formudur. Bu nedenle tip 3 lezyonlar için preatroma tanımı da kullanılmaktadır(5).

Adaptif intimal hiperplaziye ek olarak düz kas hücre tabakaları arasında lokalize olan ekstraselüler lipit birikintilerine rastlanır. Lipit birikintileri makrofaj ve makrofaj köpük hücrelerinin hemen altında bulunur ve ekstraselüler matriks proteoglikan ve liflerinin yerini alarak düz kas hücrelerinin ileri gitmesine kolaylık sağlar. Tip 2 lezyonlarda olduğu gibi çoğu intimal tip 3 lezyonda düz kas hücreleri lipit partikülleri ihtiva ederler. Ancak bu aşamada masif, birleşik, sınırları belirgin bir ekstraselüler lipit birikimi(lipit kor) bulunmamaktadır.

Tip 3 lezyonlarda tip 2 lezyonlara oranla daha fazla serbest kolesterol, yağ asidi, sifingomiyelin, lisolesitin ve trigliserid bulunmaktadır(5).

2.3.7. Tip 1,2 ve 3 lezyonlarda hücreler ve ekstraselüler matriks

Tip 1 lezyonlarda makrofajlar ve makrofaj köpük hücreler bulunurken, tip 2 ve 3 lezyonlarda intimal düz kas hücreleri ve daha az miktarda da lenfosit, plazma hücreleri ve mast hücreleri bulunur.

2.3.7.1. Endotel hücreleri

Makrofaj köpük hücrelerinin subendotelial tabakaya birikmesi ile birlikte kan akım yönü, hücrelerin şekilleri değişir ve salınan çeşitli adherans faktörleri ile lökositlerin endotelial yüzeye adezyonu artar(23).

2.3.7.2. Düz kas hücreleri

Düz kas hücreleri erken lezyonlarda saptanan hücrelerdendir. Lezyonlardaki intimal düz kas hücreleri çoğunlukla granüllü endoplazmik retikulumdan zengindir. Bu hücreler lezyon derecesi ilerledikçe intimanın daha derin tabakalarına ilerlerler. Bu düz kas hücreleri çoğunlukla lipit partikülleri ihtiva ederler. İntimada düz kas hücreleri zaten bulunmakla birlikte, lezyon varlığında media tabakasından intimaya göçle ve intimada bulunanların hiperplazisi ile intimal düz kas hücrelerinin sayısı artar. İntimadaki bu düz kas hücreleri yapısal olarak daha bazofilik olduğundan bu hücrelere '*granüllü endoplazmik retikulumdan zengin düz kas hücreleri*' veya '*fibroblast benzeri düz kas hücreleri*' de denilmektedir(5).

2.3.7.3.Makrofajlar ve makrofaj köpük hücreleri

Tip 1, 2 ve 3 lezyonlarda esas hücre yapısı makrofaj ve makrofaj köpük hücreleridir(24). Köpük hücrelerindeki kolesterolün çoğu esterifiye haldedir(25). Makrofajların biriktirme yeteneği onların temizleyici reseptörlerine bağlıdır.

2.3.7.4. Tip 1 , 2 ve 3 lezyonlarda interselüler matriks

LDL' deki apoB' nin glikozaminoglikanlardaki sülfat grubu ile etkileşimi LDL partiküllerinin intimada tutulmasındaki mekanizmalardan biridir. Sülfatlı glikozaminoglikanların miktarı erken aterosklerozda artarken hiyalüronik asit miktarı azalır. Kondroidin sülfat ve dermatan sülfat miktarındaki artışın LDL tutulumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(26, 27). Makrofajların

indüklemesi ile düz kas hücrelerinden dermatan sülfat üretilmektedir(28). Heparan sülfatın ise hücre proliferasyonunda regülatör rolünün olduğu ve heparan sülfatın azalmasının bu hücresel proliferasyondaki kontrolü kötü etkilediği düşünülmektedir(29).

2.3.8. Tip 4 lezyonlar

İntimada yaygın ancak sınırları iyi seçilebilir yoğun ekstraselüler lipit birikimi mevcuttur. Bu tip lipit birikimi lipit kor olarak isimlendirilir. Fibröz dokudaki artış ve lezyon yüzeyindeki defekt ve tromboz gibi komplikasyonlar bu lezyonların özelliği değildir. Tip 4 lezyonlar ayrıca aterom olarak da isimlendirilirler. Lipit kor nedeni ile yaygın intimal organizasyon bozukluğu mevcuttur. Bu lipit kor tip 3 lezyonlardaki küçük ve dağınık ekstraselüler lipit birikintilerinin birleşmesi ile oluşur(15). Artan lipit miktarının plazmadan sürekli lipit geçişi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Ateromlar başlangıçta ekzantrik lezyonlardır. Lipit kor arteryal duvarı kalınlaştırır ve çıplak gözle görülebilir. Ancak ateromlarda genellikle arteryal lümen daralmıştır. Arter duvarındaki kalınlaşmanın damarın dış sınırlarındaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir(30).

Biriken ekstraselüler lipit intimal düz kas hücreleri ve interselüler matriksi dağıtır ve yerini alır. Lipit kor ile endotelial yüzey arasında lipit partikülleri içeren ve içermeyen makrofaj ve düz kas hücreleri bulunur. Lipit korun lateralinde ve lümene doğru olan kısımda kapillerler bulunur.

Lipit korun lümen ile sınır olan tabakası intimadır. Ne zaman bu tabaka fibröz dokuya dönüşürse o zaman bu lezyona tip 5 lezyon denir.

Lipit kor ile lezyon yüzeyi arasında proteoglikan ve köpük hücrelerin yoğun olması ve minimal kollajen bulunması nedeni ile burası fissür oluşumuna hassastır. Özellikle lezyonun laterali rüptüre hassastır, çünkü bu bölgelerde makrofajlar yoğunluktadır(31).

2.3.9. Tip 5 lezyonlar

Tip 5 lezyonlarda tip 4'deki lezyonlara ek olarak yeni fibröz bağ dokusu oluşmuştur. Bu nedenle fibroaterom veya Tip 5a olarak da isimlendirilirler.

Eğer tip 5 lezyonda lipit kor ve diğer kısımlar kalsifiye ise tip 5b olarak isimlendirilir.

Eğer tip 5 lezyonda lipit kor yok veya lipit miktarı minimale tip 5c olarak isimlendirilir.

Tip 5 lezyonda arterler değişken derecelerde ancak genellikle tip 4 lezyondan fazla olacak şekilde daralmıştır. Bu lezyonların klinik önemi fissür, hematoma, trombus geliştirme risklerinin olmasıdır.

Bazen lipit kordan daha fazla miktarda fibroz doku oluşumu vardır. Bu yeni fibroz dokuda belirgin artmış kollajen ve granüllü endoplazmik retikulumdan zengin düz kas hücresi bulunur. Bazen trombus kalıntısı da içerebilir. Lipit korların fibroz dokular ile ayrıldığı çok tabakalı tip 5 lezyonlar (çok tabakalı fibroaterom) olabilir.

Mineralizasyonun (kalsiyum birikiminin) belirgin olduğu lezyonlara tip 5b (kalsifik) lezyon denir. Mineralizasyon ölü hücre kalıntıları ve ekstraselüler lipit dokusunun yerini alır. Kalsifik lezyonlar ayrıca tip 7 lezyon olarak da sınıflandırılırlar(31).

Tip 5c lezyonlarda ise fibrozis dominant özelliktir. Sıklıkla alt ekstremitelerde izlenir. Normal intimanın yerini fibröz bağ dokusu almıştır. Ekstraselüler lipit minimaldir ya da

yoktur. Bu lezyonlar tip 8 lezyon olarak da isimlendirilirler(32). Artmış basınca bağlı artmış duvar stresi ve sigaranın bu lezyonların oluşumunda etkili olduğu düşünülmüştür.

Tip 5 lezyonlarda intimaya komşu mediadaki düz kas hücrelerinin dağılımı bozulmuş ve sayısı azalmıştır. Media ve adventisyada lenfosit, makrofaj ve köpük hücre birikimi mevcuttur(31).

2.3.10. Tip 6 lezyonlar

Aterosklerozda morbidite ve mortalitenin ana nedeni tip 4 ve 5 lezyonlarda lezyon yüzeyinin bozulması ve hematoma veya hemoraji ile trombotik birikimin oluşmasıdır. Tip 4 ve 5 lezyonlarda lezyon yüzeyinde fissür, hematoma, hemoraji ve trombotik birikim gibi komplikasyonlardan en az birisinin olması durumunda bu lezyonlar tip 6 lezyon veya komplike lezyon olarak isimlendirilirler. Lezyon yüzeyinde bozulma ve fissür oluşumuna tip 6a, hematoma ve hemoraji oluşmasına tip 6b, trombus gelişimine tip 6c denilmektedir(31).

Lezyon yüzeyindeki bozulma fissür ve ülserasyonu içerir. En küçük ülserasyon endotelial hücre tabakasının fokal kaybıdır. Derin ülserasyonlarda lipit kordan lipit salınımı oluşur. Tip 4 ve 5a lezyonlar özellikle lezyon yüzeyinde bozulmaya yatkındırlar. İntimal parçalanmaya yatkınlık oluşturan durumlar; lezyonda inflamatuvar hücrelerin bulunması(33), toksik maddelerin ve proteolitik enzimlerin makrofajlardan salınımı(34), koroner spazm(35), lezyon yapısı ile ilişkili yapısal güçsüzlük ve duvar geriliminin(36) olduğu söylenmektedir. Makrofaj köpük hücrelerinin yoğunlukta olduğu bölgelerde yırtıklar daha sık olmaktadır(37). Hematomlar daha sıklıkla yüzeydeki ülserasyonlardan oluşmakla birlikte bazı hematomların yeni oluşan kan damarlarının hemorajisi sonucu oluştuğu saptanmıştır(31).

4. dekattan sonra ileri aterosklerotik lezyonlarda trombüs ve trombüs kalıntılarının sıklığının arttığı rapor edilmiştir(38). Trombotik birikimlerin zeminindeki hematom ve fissürlerin tekrarlama olasılığı vardır. Küçük tekrarlayan hematom ve trombüslerin oluşumu artan şekilde arteryal lümeninde daralmaya neden olur. Bazı trombüsler büyümeye devam eder ve arter lümenini saatler veya günler içerisinde tıkarlar.

Kapiller hemorajiler trombüse neden olacak yeterli bozulmaya sebep olabilirler. Lezyonlarda trombotik birikimler aşkar yüzey defekti, hematom veya hemoraji olmadan da oluşabilir. Trombotik lezyonların kan akımı ayrılma yerlerinde ve damar açılanmasının olduğu yerlerde daha sık olması nedeni ile duvar geriliminin trombüste veya altta yatan intimal bozulma ve hematom oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir(39). Yüksek plazma fibrinojen seviyesi gibi sistemik faktörlerin de trombüs gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir(40). LDL yüksekliğinin platelet fonksiyonlarında bozulmaya neden olarak trombüs oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir(41). Fibrinolitik aktivite azalması ve lipoprotein-a artışının da trombüs gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir(42).

Fatal olmayan, oklüzyona yol açmayan trombotik lezyonlar eğer lizise uğramazlarsa zamanla lezyon kalınlığında sürekli olan kalınlaşmaya neden olurlar. Depositler artan şekilde düz kas hücresi ihtiva etmeye başlarlar ve bu hücreler kollajen sentez ederler. Sonunda trombüs endotelial yüzeyde aşırı büyür. Lokal üretilen sitokinler ve büyüme faktörleri ile düz kas hücreleri etkilenir ve proliferasyon, migrasyon ve kollajen sentezini artırarak trombotik birikimin organize olmasına neden olurlar(43).

2.3.11. Aterosklerotik anevrizma

Bazen tip 4,5 ve 6 lezyonlarda vasküler duvar genişlemesi oluşabilir. Anevrizmal lezyonlar özellikle tip 6 lezyonlarda, ileri intimal erozyona sekonder gelişirler.

Anevrizma gelişimi için matriksteki liflerin parçalanması veya farklı bir kompozisyonda yeniden oluşması gerekmektedir(44). Proteolitik enzim aktivitesinin bu damar duvar parçalanması ve yeniden şekillenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Kollajenaz ve elastaz aktivitesindeki artışın anevrizmanın hızlı artış ve rüptürü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(31).

2.3.12. Tip 4, 5 ve 6 lezyonlarda hücreler ve ekstraselüler matriks

2.3.12.1. Düz kas hücreleri

Lipit akümüasyonu, intimal yüzeyde bozulma, intimal matriks ve hücrelerde hasar, platelet ve fibrinojen birikimi gibi nedenlerle ilerlemiş lezyonlarda intimal düz kas hücrelerinin sayısı artar ve fonksiyonları değişir.

Miyofilamandan zengin düz kas hücreleri ve miyofilamandan fakir ancak granüllü endoplazmik retikulumdan zengin düz kas hücreleri hem normal hem de aterosklerotik intimada değişen miktarlarda bulunurlar. Granüllü endoplazmik retikulumdan zengin düz kas hücreleri tip 5 ve 6 lezyonlarda sık bulunurlar. Bazal membrandan zengin düz kas hücreleri, bir düz kas hücresinin miyofilaman ve granüllü endoplazmik retikulumdan fakir bir varyantıdır ve ileri aterosklerotik lezyonlarda bulunurlar(17). Bu hücreler sıklıkla lipit koru komşuluğunda ve lipit kor ile lümen arasında bulunurlar. Bu hücreleri çevreleyen bazal membranın kalın olmasının nedeninin doku yapısını düzenlemesi, hücrelere sağlam bir zemin oluşturması ve tamir sürecinde yol gösterici olması gibi fonksiyonlarının olduğundan kaynaklandığı düşünülmektedir(45).

2.3.12.2. Makrofajlar

Lipit içermeyen makrofajlar lümeneye daha yakinken makrofaj köpük hücreleri daha derin tabakalarda bulunurlar. Ancak lipit kor varlığında bu durumdan farklı bir durum söz

konusudur. Makrofaj köpük hücreleri lipit kor ile lümen arasında ve lipit korun lateral kısmında bulunurlar. Makrofajlardan salınan kollajenaz ve elastaz sonucunda lezyonlar rüptüre daha yatkın olurlar. Makrofaj köpük hücrelerden köken alan okside lipitlerin ileri lezyonların lipit korunun oluşumunda önemli yer tuttıkları izlenmiştir(46).

2.3.12.3. Lenfositler

Hem T hem B lenfosit sayısı ileri lezyonlarda artmıştır(47). Bunların ileri lezyonlarda antijenik uyarılar sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

2.3.12.4. Ekstraselüler matriksteki lipoprotein ve fibrinojen

Lipoproteinlerin ve fibronektinin plazmadan intimaya göçü ileri lezyonlarda artmıştır(48). Belirgin olarak görülen lipit kolesterol esteri kolesterol lineleattır.

İleri lezyonların kor ve trombüs kısmı fibrinojenden zengindir.

2.3.12.5. Proteoglikanlar

Kondroitin sülfat gibi büyük ekstraselüler proteoglikanlar arteryal permiabilite, iyon değişimi, transport ve LDL gibi plazma materyallerinin birikiminde rol oynarlar. Decorin gibi dermatan sülfat benzeri proteoglikanları içeren küçük proteoglikanlar kollajen yıkımında ve LDL bağlanmasında rol oynarlar(49). Ekstraselüler bazal membran ve hücre yüzeyindeki heparan sülfattaki oligosakkarit grup arteryal düz kas proliferasyonunun inhibisyonu, fibroblast büyüme faktörünün, lipoprotein lipazın ve antitrombin 3'ün bağlanması olaylarında rol alır(31).

Lezyon ilerledikçe dermatan sülfat miktarı artarken, heparan sülfat miktarı azalır veya değişmez(50). Dermatan sülfat LDL' nin apo B kısmına bağlanır. Bu durumda LDL' nin intimada tutulumu ve makrofajlarca hücre içine alınımı ve sonuçta oksidasyonu artar(31).

2.3.12.6. Kollajen

Kollojen tip 5 lezyonlarda ekstraselüler komponentin esas elemanıdır. Aterosklerozda intimal düz kas hücrelerince kollajen sentezi artar. Major kollajen molekülü fibriler kollajen 1' dir. Özellikle fibröz kapsül ve vaskülarize bölgelerde sıktır. İleri lezyonlarda, özellikle ileri fibroziste tip 5 kollojen artar. Hücre göçünde ve trombojenik özelliklerde rol oynar(51). İleri lezyonlarda artan diğer bir kollojen tip 4 kollajendir(52).

2.3.12.7. Elastin

İleri lezyonlarda elastinin proteinlerle entegrasyonu bozulmuştur. Elastin liflerinin lipit ve kalsiyum birikimi ile sıkı ilişkide olduğu izlenmiştir. Elastolitik aktivite ile aterosklerotik lezyonlarda kalsiyum, magnezyum ve kolesterol birikimi arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir(53). Elastinin parçalanması makrofajlar için kemotaktiktir(31).

2.3.12.8. Kalsiyum

Hidroksi apatit ve karbonat apatit kalsifiye lezyonlarda hakim mineral formudur(54). Elastinin karboksil grubu kalsifikasyon için çekirdek bölge olabilir. Elastinin yüklü amino asit yapısı da kalsifikasyona neden olmaktadır(55). İleri lezyonlarda ekstraselüler alanda ölü hücrelerden oluşan veziküllerin kalsifikasyon bölgesi oluşturduğu düşünülmektedir(56).

Kalsiyum bağlayıcı matriks gla protein ve osteopontinin de arter kalsifikasyonunda rol aldığı düşünülmektedir(57).

2.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Aterosklerotik süreç genetik olarak hassas olan bireylerde bazı risk faktörleri varlığında daha erken ortaya çıkmaktadır. Günümüzde kullanılan risk faktörleri ilk olarak Framingham Kalp Çalışması sonrası ortaya çıkmıştır(58). Risk faktörleri davranışsal veya kalıtsal ya da laboratuvar değerleri ile ilgili olabilir. Bazı risk faktörleri modifiye edilebilmekle birlikte bazıları edilemez. Risk faktörleri kullanılarak bireyin gelecekteki kardiyovasküler olay ihtimali hesaplanmaya çalışılmakta ve bundan korunmak için tedavi modaliteleri oluşturulmaktadır. Bu amaçla en fazla Framingham ve SCORE risk skoru kullanılmaktadır(59, 60).

2.4.1. Yaş

Kardiyovasküler hastalık riski hem erkek hem de kadınlarda yaşla birlikte artmaktadır(61, 62). Özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere çoğu kardiyovasküler hastalık 65 yaş sonrası olmaktadır(63).

2.4.2. Sigara

Sigara içimi güçlü bir risk faktörüdür. Sigara koroner plak gelişimini hızlandırır(64). Framingham bilgileri sigaranın anjina pektoristen daha güçlü bir miyokardiyal enfarktüs risk faktörü olduğunu göstermiştir(65). Sigaranın bırakılmasının hızlı ve belirgin bir şekilde miyokardiyal enfarktüs riskini azalttığı gösterilmiştir(66). Bu bulgular ışığında sigaranın koroner plak destabilizasyonuna ve rüptürüne neden olduğu düşünülebilir. Bu nedenle ileri aterosklerotik lezyon varlığında sigara özellikle tehlikelidir. Sigara ayrıca periferik arter hastalığı ve inmenin major risk faktörlerindedir(67). Bu nedenlerle sigara içimi Amerika' da en önlenbilir ölüm nedenidir(68).

2.4.3. Hipertansiyon (HT)

Yüksek kan basıncı potent bir risk faktörüdür. Framingham risk şemaları orta hipertansiyonun tehlikesini göstermiştir. Bu özellikle kadınlarda daha belirgindir. Ne yazık ki HT popülasyonda uygun şekilde tedavi edilmemektedir(69). Hipertansiyon tedavisinde öncelikle hayat tarzı değişikliği ve eğer başarılı olunmazsa ilaç kullanımı önerilmektedir(70). Ayrıca çoğu inmeden kan basıncı kontrolü ile korunabilmektedir(71). Kan basıncı düşüşünün kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı görülmüştür(72).

2.4.4. Serum Kolesterolü

Serum total kolesterol seviyesi kardiyovasküler hastalık riskiyle korelasyon gösterir. Total kolesterol değerinin 200 mg/dl' den düşük olması uygun olmakla birlikte 160 mg/dl' den düşük olduğu durumda risk daha düşüktür.

Serum LDL değeri de hem risk belirlemede hem de tedavide primer hedef olarak kullanılabilir(73).

2.4.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) Kolesterol Düşüklüğü

HDL düşüklüğü major kardiyovasküler hastalık risk faktörüdür(74). HDL kolesterolün LDL kolesterol aterojenitesini azalttığı, bu nedenle düşük HDL değerinin direk olarak aterogenezise neden olduğu düşünülmüştür(64, 75). HDL' nin düşük olmasının direk etkisi olması dışında diğer risk faktörlerinin göstergesi olması özelliği de onu güçlü bir risk faktörü belirteci yapar(76). Diğer taraftan düşük HDL düzeyi sıklıkla insülin direnci durumu ile eş zamanlıdır ve bu durum diğer bir risk faktörüdür. Düşük HDL düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha fazla risk göstergesidir(77).

2.4.6. Diyabetes Mellitus

Diyabeti olan hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski mevcuttur. Framingham bilgileri hiperglisemiyi bağımsız bir risk faktörü olarak destekler(78). İyi glisemik kontrolün koroner aterosklerotik hastalık gibi makrovasküler hastalık gelişimini önlediği ile ilgili bilgiler kesin olmamakla birlikte, mikrovasküler komplikasyonları önlemesi nedeni ile iyi glisemik kontrol endikedir.

Bunun yanında diyabet sıklıkla diğer risk faktörleriyle birlikte bulunur. Bu artmış risk faktörleri kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artırır. Kardiyovasküler hastalık geliştiği tespit edilen hastalarda kolesterol düşürücü tedavinin tekrarlayan koroner olayları azalttığı görülmüştür(79).

2.5. Karotis İntima-Media Kalınlığı

İnsan arterlerinde invaziv olmayan görüntüleme tetkikleri prelinik ateroskerozu saptayabilir ve monitörize edebilir. Bu tetkiklerden edinilen bilgilerin önceki bilgilere eklenmesi kardiyovasküler hastalık gelişme riski hakkında bize yeni bakış açıları sunabilir. Ayrıca invaziv olmayan tetkikler kullanılarak tedavi ile aterosklerotik plaktaki değişim hakkında da bilgi edinilebilir(80). Bu bağlamda ateroskleroz riskini değerlendirme açısından B-mod USG ile karotis intima-media kalınlığının ölçülmesi Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından onaylanmıştır(81). NCEP de KAH risk değerlendirmesi açısından diğer KAH risk belirteçlerine ek olarak karotis intima-media kalınlığının kullanılabileceğini belirtmiştir(82, 83).

İlk olarak aortanın İMK ölçülmüştür. Yapılan çalışmalarda USG ölçümlerinin histolojik ölçümlerle yakın korelasyon gösterdiği izlenmiştir(84, 85).

Tarama testi olarak görüntüleme güvenilir, sensitiv, ucuz ve KAH seyrini değiştirecek bilgiler verecek yeterlilikte olmalıdır. Karotid intima media kalınlığının taranması aterosklerotik yükü ve KAH riskini araştırmak açısından güvenilir, invaziv olmayan, tekrarlanabilirliği olan bir tetkiktir(86).

2.5.1. Subklinik vasküler hastalığı ve KVH riskini belirlemede KIMK'nın yeri

Günlük pratikte karotis USG'si karotis arterinde tıkanıklık yapan lezyon araştırılmasında kullanılmaktadır. Ancak tıkanıklık yapan lezyon ilerlemiş ateroskleroz göstergesidir. Aterosklerozun erken aşamalarını araştırmak için ise lümen darlığından ziyade karotis arterinin duvar kalınlığı ve tıkayıcı olmayan plak araştırılmalıdır(86).

USG ile bakıldığında karotis arterinin uzak duvarında iki tabaka izlenmektedir. Bunlar lümen-intima sınırı ve media-adventisiya sınırır(84, 85, 87). İntimal ve medial kalınlığın toplamı karotis intima-media kalınlığını verir. Henüz sadece intimal kalınlığı ölçecek USG teknolojisi bulunmamaktadır(86).

Yapılan çeşitli araştırmalarda KIMK'nın miyokardiyal enfarktüs, inme, KVH ve ölüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(88, 89). KIMK diğer risk faktörleriyle birlikte KAH riskinin değerlendirilmesinde ek bilgi sağlayabilir(90). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda yüksek KIMK ile koroner anjiyografide önemli darlık saptanması arasında ilişki olduğu izlenmiştir(91).

Karotis plağının da KVH riski belirlemede değerli olduğu ve hatta KIMK' dan daha fazla pozitif prediktif değer taşıdığı izlenmiştir(86, 92, 93). Çoğu çalışmada karotid plak, lümen etrafındaki segmente göre fokal genişleme olarak tanımlamıştır. Amerika Ekokardiyografi Birliği (ASE) raporunda tıkanıklık yapmayan plak etrafındaki damar duvarından %50' den daha fazla fokal kalınlaşma olarak tanımlanmıştır(86). Mannheim KIMK konsensus raporunda

ise plak lümenine 0,5 mm veya etrafındaki IMK'nın %50' si kadar invazyon yapan veya 1,5 mm veya üstü kalınlığa ulaşan yapı olarak tarif edilmektedir(94, 95).

2.5.2. KIMK ile subklinik vasküler hastalık arasındaki ilişki

KIMK KVH risk faktörleri, KVH prevalansı ve KVH insidansı ile ilişkili bulunmuştur(96-99). KIMK' daki artış risk faktörlerine yönelik yapılan girişimler ile yavaşlatılabilir, hatta geri çevrilebilir ve bunun gelecekteki KVH olaylarındaki azalma ile de ilişkili olduğu izlenmiştir(100). Bu bulgular KIMK' nın ateroskleroza gösteren bir belirteç olarak kullanılmasını desteklemiştir(86). KIMK' daki artış akım, duvar tansiyonu ve lümen çapındaki değişikliğe verilen bir adaptif cevap olarak intimal ve medial tabakadaki artış sonucu oluşabilir(101). Yaşlılarda ve erkeklerde KIMK' nın daha yüksek olduğu bilinmektedir(88, 102). Yaş ile birlikte ateroskleroz olmasa dahi KIMK' da artış olduğu bilinmektedir. Otopsi çalışmaları yaşla birlikte artan KIMK'da primer olarak intimal tabakadaki kalınlık artışının sorumlu olduğunu göstermiştir(103). Bu nedenle KIMK arteriyel duvar yaşının bir özelliğidir (özellikle plak yoksa) ve ateroskleroz ile eş anlamlı değildir ancak ateroskleroz ile ilişkilidir. KIMK subklinik vasküler hastalığı yansıtır, KIMK'nın KVH risk faktörü oluşunu patofizyolojik temeller yansıtmaktadır (86).

2.5.3. Karotis USG' sinin KVH risk değerlendirmesinde kullanılışı

Geleneksel olarak KVH risk değerlendirmesinde kullanılan metot KVH risk faktörlerinin saptanmasıdır. NCEP 10 yıllık KVH ölüm ve MI riskinin hesaplanmasında Framingham risk skorunun(FRS) kullanılmasını önermektedir(83). FRS'na göre;

- Erkeklerde 16, kadınlarda 23 puanın üzeri yüksek risklidir.
- Erkeklerde 12-15, kadınlarda 20-22 puan arası orta risklidir,
- Erkeklerde 11, kadınlarda 19 puanın altı düşük risklidir(83, 104).

Orta risk grubunda bulunan hastalarda subklinik ateroskleroz araştırılması en faydalıdır çünkü bu grupta bulunan hastalarda koruyucu girişim kararını vermek kolay olmamaktadır(105).

FRS' nin 10 yıllık risk tahmininde kullanışlı olmasına karşın bazı zayıf noktaları vardır.

1-10 yıllık riski hesaplamada kullanılır olması ancak hayat boyu riski göstermede etkisinin düşük olması nedeni ile ilerleyen yaşlarda KVH gelişen kadınlarda etkisi düşüktür. Kadınlar gerçekte subklinik ateroskleroz gösterebilirler dahi FRS düşük olması nedeni ile düşük riskli olarak değerlendirilecekler ve önleyici girişimlerden mahrum kalacaklardır(106).

2-Aşırı derecede yüksek risk faktörü olanlar sadece bu risk faktörüne göre düzenlenen FRS' si ile doğru bir şekilde sınıflandırılmazlar(83, 105).

3-FRS' de aile hikayesi yoktur ve sigara ile DM sadece var veya yok şeklindedir. Oysaki KVH riski içilen sigara miktarı ve kan glikoz seviyesi ile ilişkilidir(107). Obezite, metabolik sendrom ve fiziksel inaktivite de FRS' de bulunmamaktadır(81).

4- FRS' de yaş üstün görülen bir belirleyicidir ve yaşlılarda bireysel farklılık gösteren aterosklerotik yük göz ardı edilmiştir(108).

Sayılan bu faktörlerden dolayı KVH riskinin düzenlenmesinde KIMK ölçümü ve plağın saptanması orta riskli grupta[FRS %6-20 arası olan ve gösterilmiş periferik arter hastalığı(PAH), KVH, DM, abdominal aort anevrizması olmayan hastalarda] en fazla fayda sağlamaktadır(86).

KIMK ölçümü ve plak saptanmasının kullanımının uygun olduğu diğer durumlar;

1- Birinci derece yakınında erken KVH hikayesi olanlar,

2- Aşırı yüksek tek risk faktörü olan ancak farmakolojik tedavi verilmesine uygun görülmeyen hastalar,

3- En az 2 risk faktörü olan 60 yaşından genç kadınlar(86).

Görüntüleme işleminin aterosklerotik vasküler hastalık tanısı konulmuş olan hastalara ve sonuçlarının tedaviyi değiştirmeyeceği durumda olanlara uygulanması önerilmemektedir.

American Heart Association's Prevention Conference V KAH riskinin daha ileri değerlendirilmesinde KIMK' nin kullanılmasını önermektedir(81). SHAPE Task Force da genetik risk faktörlerine ek olarak subklinik ateroskleroz araştırılmasında KIMK kullanılmasını önermektedir(109).

KKS' nin de subklinik aterosklerozda kullanılmasına karşın KIMK' nin ölçümünün KKS' ye göre bazı üstünlükleri vardır. Bunlar;

1- İyonize radyasyon içermez,

2- KKS' nin sıfır olma prevalansının yüksek olduğu kadın, genç ve siyahilerde KIMK' in sonuç verici olması.

Ancak MESA çalışmasında asemptomatik 45-84 yaş arası Amerikalılar' da risk değerlendirmesinde KKS ile karşılaştırıldığında KIMK daha az prediktiftir(110).

2.5.4. Klinik pratikte karotis USG'nin rolü

Karotis USG ile KIMK ve plak incelenmesi ile orta risk grubunda bulunanlar KVH riski açısından tekrar sınıflandırılabilirler. KIMK ve plak çalışması ile saptanan bulgular doktorun ve hastanın davranışlarını ve tedaviye uyumunu değiştirerek KVH riskini azaltabilir. Örneğin KIMK ölçülen ve yüksek olduğu görülen hastalara doktorlar daha fazla olasılıkla asetilsalisilik

asit ve antilipidemik ilaç reçete etmişler ve karotis plağı olduğu söylenen hastalar daha fazla sigara bırakmışlar ve diet ile egzersizlerine daha fazla dikkat etmişlerdir. Ancak bunlarla ilgili randomize bir çalışma yoktur ve bulgular gözlemsel sonuçlara dayanır(86). Hatta bazı çalışmalarda KIMK ölçümünün medikal tedaviye uyumda ve hayat tarzı değişikliğinde etkisiz olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır(111). Ayrıca METEOR çalışmasında normalde statin verilmeyecek hastalara yüksek KIMK nedeni ile statin başlandığında fayda sağlandığı izlenmiştir(112).

Yapılan çeşitli çalışmalarda statin kullanımı ile KIMK' da azamla sağlanmış ve bazılarında bu azalma ile kardiyak olay insidansında olan azalmanın ilişkili olduğu izlenmiştir(113).

2.5.5. Karotis USG tarama tetkiği

2.5.5.1. Hasta ve ultrasonu yapanın durumu

Hem hasta hem de USG' yi yapan işlemin yüksek kalitede ve tekrarlanabilir şekilde olması için uygun konumda bulunmalıdır. İşlem uygun sürede acele edilmeden yapılmalıdır.

Ultrasonu yapanın dirseğinin hasta yatağında dinlendirilmesi için hasta ile ultrasonu yapan arasında yeterli mesafe olmalıdır. Ultrason aletinin klavyesinin ve monitörünün yüksekliği ve lokalizasyonu ayarlanmalıdır.

Hasta başını rahat şekilde konumlandırarak biçimde yatağa supin pozisyonda uzanmalıdır. Boynunu hafif hiperekstansiyona getirmeli ve incelenecek taraftaki karotis arterin ters tarafına çevirmelidir. Görüntünün optimalizasyonunda boyun pozisyonu değiştirilebilir. Dürülmüş bir havlunun hastanın boynuna ve bir yastığın bacaklarının altına konulması hasta konforunu artıracaktır(86).

2.5.5.2. Alet ve görüntü ayarı

Karotis USG son teknolojik, en az 7 MHz temel frekanslı, lineer-array dönüştürücünün kullanıldığı USG aletleri ile incelenmelidir. Taramanın standart derinliği (depth) 4 cm olmalıdır ancak daha büyük boyunlu ve daha derinde damarlı hastalarda derinlik artırılabilir. Görüntünün derinliği artırıldıkça resolüsyonu azalacaktır. KIMK' nın çok küçük olması nedeni ile 1 piksellik farklılık bile hastayı farklı risk kategorisine sokacaktır. Zoom kullanılması önerilmez. Çünkü zoom piksel boyutunu artırmakla birlikte çözünürlüğü etkilemez.

M-mod daha yüksek zamansal çözünürlüğe sahip olmakla birlikte bu yöntemle segmental analizden ziyade sadece bir noktanın kalınlığı ölçüldüğünden B-mod kullanılması tercih edilir. Karotis duvar kalınlığı her yerde aynı olmadığından tek değer kullanılması arteryal duvar kalınlığını doğru bir şekilde yansıtmayacaktır. Ayrıca M-mod ile dik görüntü zordur. Çalışmalarda genellikle arterin 1 cm' lik kısmından alınan ölçümlerin ortalaması alınmıştır. 1 cm' lik arter kısmına 'segment' denilmektedir(86).

2.5.5.3. Görüntüleme protokolü

KIMK değerleri yaş, cinsiyet, ırk/etnik durum göz önünde bulundurularak önceden hesaplanmış KIMK persentillerine göre incelenmelidir. Çeşitli çalışmalarda KIMK' nın yaş, cinsiyet, etnik duruma göre persentil değerleri hesaplanmıştır. Bu çalışmalarda farklı KIMK persentil değerlerinin olmasının nedeni farklı popülasyon karakteristikleri, alet kullanımı, görüntüleme, kayıt standartları, ölçüm tekniklerinin kullanılmasıdır(86).

Distal 1 cm' den alınan ana karotis arterin (AKA) uzak duvar görüntülerinden elde edilen değerler normal değerler ile karşılaştırılmalıdır. Proba yakın olan arter duvarına yakın duvar, uzak olanına ise uzak duvar denilmektedir. Boyutunun uygunluğu, yüzeysel yerleşimi,

ulaşılabilirlik kolaylığı ve sınırlı hareketi nedeni ile uzak duvar tercih edilir(86, 114). Distal AKA'nın düz ve yüzeyel olması nedeni ile görüntülenmesi kolaydır. Yakın duvar intima-mediya ayrımının zor olarak değerlendirilmesi nedeni ile uzak duvar değerlendirmesi daha uygundur.

Ateroskleroz ve KIMK artışının bulbusta ve internal karotid segmentlerde daha hızlı ilerlemesine karşın AKA uzak duvar IMK ölçümü tercih edilecek ölçüm stratejisidir. Ancak subklinik vasküler hastalığın saptanmasında duyarlılığı artırmak için ekstrakraniyel karotis arterlerde de plak varlığının araştırılması gerekmektedir(115).

AKA IMK ölçümü ve plak saptaması için takip edilmesi önerilen protokol;

1.adım: Her bir segment için transvers B-mod tarama ile 3-5 atımlık sıklüsta proksimal AKA' dan orta ve internal karotid arterlere kadar görüntü kaydı alınır. Probuñ çentiği hastanın sağına çevrilir. Prop yavaşça hareket ettirilir ve damar ekranın ortasında tutulmaya çalışılır. Çift çizgiler yakın ve uzak duvarlarda gösterilmeye çalışılır. Bu adımda damar konumu, duvar kalınlığı, plaklar, etraftaki yapılar incelenmek istenmektedir.

2.adım: Her bir dalın proksimal 1 santimetresine pulse wave dopler konularak internal ve eksternal karotis arter (İKA ve EKA) dopler kaydı alınır. Işın şekillendirmesi ve açı düzeltmesi 60 dereceden az tutulacak şekilde örnek hacim akıma paralel tutulur. şayet darlık görülürse bunun ciddiyetini göstermek amacıyla darlık öncesi ve sonrası velositelere bakılmalıdır. Bu adımda anatomik oryantasyon doğrulanmış ve eğer varsa belirgin stenoz saptanmış olur.

3.adım: KAK, bulbus ve İKA segmentlerinin uzak ve yakın duvarlarının, en az üç farklı açıdan 3-5 atım kaydında longitudinal plak taraması yapılır. Probuñ çentiği hastanın başına

bakacak şekilde tranvers düzlemden 90 derece çevrilir. Anteriyor, lateral ve posteriyor görüntü düzlemlerinden sirküferensiyel plak taraması yapılır. Maksimum plak boyutunu ortogonal düzlemde doğrulamak için transvers düzleme geri dönülür. Plağın lümenine en fazla yayıldığı yer ve lokalizasyon kayıt edilmelidir. Bu aşamada plak saptanmaya ve eğer saptanırsa tanımlanmaya çalışılır.

4.adım: Her AKA' nın distal 1 cm' sinden her açıdan 3-5 atımlık siklusta eş zamanlı elektrokardiyografi (EKG) kaydının R dalgasına gelecek şekilde KIMK görüntüleri alınır. Anteriyor, lateral ve posteriyor açılardan longitudinal görüntüler alınır. Yakın ve uzak duvarda oldukça iyi horizontal çift çizginin görülmesi açının dik olduğunu gösterir. Derinliği optimize ederek (genellikle 4 cm) kalınlık artefaktından sakınılmaya çalışılır. Bu son aşamada ise KIMK ölçülür.

Plağın ekzantirik doğası nedeni ile sirküferansiyel düzlemde anteriordan posteriora kadar AKA, bulbus ve İKA segmentlerinin uzak ve yakın duvarları değerlendirilmelidir. Plak taramasında bulbus ve internal karotis arter taraması özellikle önemlidir çünkü plak en erken bu bölgelerden başlar. Bazı olgularda plak AKA' nın proksimal ve orta segmentinde veya İKA' nın 1 cm proksimalinin dışında olabileceğinden tüm eksrakraniyal karotis arter incelenmesi gerekmektedir. Küçük plaklar hızlı yapılan incelemelerde veya tüm açılardan bakılmayan çalışmalarda gözden kaçabilir. Yakın duvarlar da plak varlığı açısından araştırılmalıdır. Arter çapının ani olarak değiştiği bölgelerde ve dik açı ile ışınlar düşürülmezse yalancı fokal kalınlaşma görüntüsü oluşabilir. Renkli dopler lümenin tam dolununun veya irregüler arter yüzeyinin gösterilmesi için kullanılabilir. Plağın kompleks yapısı nedeni ile mevcut aletlerle boyutunun doğru ölçülmesi zordur.

Plak taraması yapıldıktan sonra en az 3 değişik açıdan KIMK ölçümü yapılmalıdır. En az 3 -5 atımlık ve 3 optimal R dalgasına denk gelen zamanda hareketsiz çerçeve kayıtları alınmalıdır. R dalgası diastol sonuna denk gelmektedir ve diastol sonu görüntü alınmasının nedeni sistol sırasında lümen genişlemesi nedeni ile KIMK'da incelmeye neden olabilir(116). Karotis arterde bulbus ile bunun internal ve eksternal karotis arterlere ayrıldığı görüntü optimal görüntü açısidir ve baş rotasyonu standardize edilirse bu açı kolayca tekrarlanabilir.

Distal KKA ekranda oldukça horizontal olmalıdır ve aynı zamanda uzak ve yakın duvarların her ikisinde de çift çizgi olmalıdır. Bu görüntüye *çift çizgi bulgusu* denir. Probu kaldırma, çevirme, proba değişik basınçlar uygulamayla görüntü optimize edilmeye çalışılır. Optimal geliş açısı saptandıktan sonra bu açıdan 45 derece anterior ve posterior açılardan da kayıtlar alınarak boyun çepeçevre incelenir.

Sık izlenen bazı karotis USG zorluklarında sorunun giderilmesi için yapılması önerilen bazı müdahaleleri şöyle sıralayabiliriz;

1-Çift çizgi bulgusunun oluşturulamaması durumunda damar ekranda horizontal konumda tutulur, prob damara dik konumlandırılır ve fokus ile kazanç (gain) ayarlanır.

2- Tortioz damarlarda boyunun daha fazla düzleşmesi için boyun daha fazla ekstansiyona getirilir ve hafifçe çevrilir.

3-Görüntü çok derin ve bulanık olduğunda fokus ayarlanır, jel eklenir, ideal görüntü elde edilinceye kadar sternoklaidomastoid kasa basılır ve hafifçe basınç azaltılır.

4-Görüntü çok yüzeysel olduğunda damar ile probun yakın alan mesafesinin arası açılır, ekstra jel eklenir ve daha az basınç uygulanır.

5- Pulsatil juguler vene bağlı artefakt varlığında grntyy stabilize etmek için hastaya mid-inspirasyonda nefes tutturulur(86).

KIMK ile birlikte karotis plağının varlığının ve yokluğunun değerlendirilmesi tek başına KIMK ile değerlendirmeye göre subklinik vasküler hastalığı göstermede daha fazla yararlıdır. Karotid plağın artmış KIMK'dan daha fazla MI, anjina, inme, PAH riskini gösterdiği bulunmuştur(117).

Çeşitli çalışmalarda plak farklı prensiplere göre tanımlanmıştır;

- 1- Damar duvarı içerisindeki ayrı bir mineralize alan veya lümen içine protrüzyon(104, 118),
- 2- Lokalize duvar kalınlığı ve tüm ultrasonik tabakalarda artmış yoğunluk ve IMK'nın 2 mm' den fazla olması(104, 117),
- 3- Arteryal lümene 0,5 mm' den veya etrafındaki IMK' nın %50' sinden fazla yayılan veya 1,5 mm' den kalın olan fokal yapı(95),
- 4- Etrafındaki damar duvarının kalınlığının %50' sinden fazla olan kalınlık(86, 95).

KIMK hesaplanmasında uzak duvardaki kan-intima ve media-adventisiya arasındaki mesafenin ölçümünde en u kısımların llme tekniği ile yapılması önerilir. Damarın doğru çapının incelendiğinden emin olmak için USG yapanın çift çizgi bulgusunu görmesi gerekmektedir. Eğer incelenen segmentte plak saptanırsa bu KIMK lmne dahil edilmelidir. Genel olarak incelenen segmentte 3 kez kayıt alınır ve burada ölçülen değerlerin ortalaması alınır. Manüel olarak KIMK hesaplaması yapılmakla birlikte yarı otomatik sınır tarayıcı özelliği olan USG aletleri ile de KIMK lmy yapılabilir. Bu yöntem ile işlemin tekrarlanabilirliği artacak, işlem süresi kısılacak ve özelikle işlemlerle ilgili tecrübesi az olanlara kolaylık sağlanacaktır(119). Yarı otomatik sınır saptayıcılar ile saptanan değerler manüel

olarak saptanan değerlerden daha yüksek olarak llmesine karşın yarı otomatik sınır saptayıcıların kullanılmasının güvenilirliği doğrulanmıştır. Ancak eğer hatalı ölçüldüğü düşünülüyorsa aletin sınır belirlenmesinde ayarlanmaya izin veriyor özellikte olması gerekmektedir(86).

Sağ ve sol AKA' dan alınan ortalama değerlerin ortalaması (ortalama-ortalama) kayıt edilmelidir. Eğer başka segmentler ölçüm için kullanılmışsa ya da ortalamadan ziyade maksimal değerler ölçülmüşse bu değerler, daha önceden KVH riskini göstermek için bu segment ve ölçümlerin kullanıldığı yayınlardaki normal değerler ile karşılaştırılmalıdır. Ortalama-ortalama değerler segmental ortalama KIMK'nın ortalamasıdır. Ortalama-maksimal değerler ise segmental maksimum intima-media kalınlığının ortalamasıdır. Bir segmentteki çok fazla noktadan ortalama yapıldığından ortalama-ortalama değerler çoğaltılabilir olmasına karşın değişikliklerin saptanmasında daha az duyarlıdır.

KIMK' nın karşılaştırılmasında persentiller ile tariflenen normogramların kullanılması karşılaştırmayı kolaylaştıracaktır. Bu referans değerler ile karşılaştırıldığında daha kesin sınırları önleyecektir. Persentillerde doğruluk aralığı olduğundan (confidence interval) ve risk faktörü hesaplayan çalışmalardaki tarama ve ölçüm teknikleri klinik labaratuvarlar ile aynı olmadığından, yüzde aralıklarının kullanılması farklılıkları giderecektir(86).

KIMK değerlerinin 75 persentil ve üstü olması yüksek KVH riskini göstermektedir.25-75 persentil arası değişmemiş KVH riskini, 25 persentilin altı ise düşük KVH riskini gösterir ancak bu hastalara standartlardan daha az agresif ateroskleroza önleyici tedavi verilip verilmeyeceği açık değildir(86).

SHAPE Task Force'un KIMK lm ile risk değerlendirmesindeki nerileri;

-%50 ve üzeri darlık yapan stenotik lezyon çok yüksek risklidir ve hedef LDL 70 mg/dl'nin altıdır.

-KIMK' nın 1 mm veya 75. percentilin üstünde olması veya %50'den az stenotik plakta hedef LDL'nin 100 mg/dl'nin altı olması önerilir.

-KIMK' ın 1 mm ve 75. percentilin altında olan ve karotis plağı bulunmayanlar orta yüksek riskli olarak değerlendirilip hedef LDL'nin 130 mg/dl altı olması önerilir.

-KIMK'nın 50 percentil altı olan risk faktörleri bulunan bireyler orta risk grubunda sınıflandırılıp hedef LDL' nin <130 mg/dl olması önerilir.

-KIMK 50 percentil altı ve risk faktörü olmayanlar düşük riskli kabul edilip hedef LDL <160 mg/dl olması önerilir(109).

Tablo 2.5.1 Edinburg Arter Çalışması' na göre yaş ve cinsiyete göre AKA' nın uzak duvar KIMK percentil değerleri(F. Gerald R. Fowkes, MBChB, PhD, Kasım 2006)(120)

YAŞ %PERSENTİL	ERKEK							KADIN						
	25	35	45	55	65	75	85	25	35	45	55	65	75	85
25	0.515	0.585	0.634	0.68	0.745	0.814	0.83	0.524	0.575	0.619	0.665	0.718	0.771	0.807
50	0.567	0.633	0.686	0.746	0.83	0.914	0.937	0.567	0.615	0.665	0.719	0.778	0.837	0.880
75	0.633	0.682	0.756	0.837	0.921	1.028	1.208	0.612	0.66	0.713	0.776	0.852	0.921	0.935

Tablo 2.5.2. Karotid Atherosclerosis İlerleme Çalışması'na göre (121) yaş ve cinsiyete göre KIMK persentil değerleri(Matthias W.Lorenz, MD, Aralık 6)

YAŞ Y/PERSENTİL	ERKEK				KADIN			
	≤30	31-40	41-50	>50	≤30	31-40	41-50	>50
25.	0.42	0.44	0.50	0.53	0.30	0.44	0.46	0.52
50.	0.44	0.47	0.55	0.61	0.44	0.47	0.51	0.59
75.	0.49	0.57	0.61	0.70	0.47	0.51	0.57	0.64

Tablo 2.5.3. ARIC Çalışması'na göre(122) yaş ve cinsiyet, segment ve ırka göre ortalama KIMK persentil değerler

		SIYAH KADIN			SIYAH ERKEK			BEYAZ KADIN			BEYAZ ERKEK		
		45 y	55 y	65 y	45 y	55 y	65 y	45 y	55 y	65 y	45 y	55 y	65 y
SOL AKA	OLS	0.58	0.67	0.75	0.64	0.73	0.86	0.55	0.64	0.73	0.62	0.71	0.80
	P05	0.40	0.45	0.50	0.43	0.48	0.53	0.39	0.43	0.47	0.42	0.46	0.51
	P10	0.43	0.49	0.54	0.46	0.53	0.59	0.42	0.48	0.53	0.46	0.51	0.56
	P25	0.49	0.56	0.62	0.53	0.61	0.69	0.47	0.54	0.61	0.52	0.59	0.65
	P50	0.56	0.65	0.72	0.62	0.71	0.82	0.54	0.62	0.71	0.60	0.68	0.77
	P75	0.64	0.75	0.85	0.72	0.83	0.99	0.61	0.71	0.81	0.70	0.80	0.93
	P90	0.73	0.87	1.00	0.83	0.96	1.22	0.68	0.82	0.94	0.80	0.91	1.11
	P95	0.81	0.96	1.12	0.90	1.07	1.43	0.72	0.91	1.04	0.89	1.00	1.30
SAĞ AKA	OLS	0.59	0.69	0.76	0.63	0.74	0.87	0.55	0.64	0.72	0.59	0.68	0.79
	P05	0.40	0.47	0.53	0.42	0.47	0.60	0.38	0.45	0.47	0.40	0.45	0.50
	P10	0.44	0.51	0.56	0.46	0.53	0.64	0.41	0.48	0.52	0.44	0.49	0.56
	P25	0.51	0.59	0.63	0.52	0.61	0.72	0.47	0.55	0.60	0.50	0.57	0.65
	P50	0.58	0.68	0.74	0.61	0.72	0.85	0.53	0.62	0.69	0.57	0.66	0.76
	P75	0.65	0.78	0.85	0.71	0.84	1.01	0.61	0.71	0.81	0.66	0.77	0.90
	P90	0.72	0.91	0.97	0.81	0.96	1.18	0.68	0.81	0.93	0.75	0.88	1.07
	P95	0.77	1.03	1.06	0.89	1.05	1.30	0.73	0.88	1.03	0.83	0.96	1.25

2.6. Koroner Arter Kalsifikasyonu

Koroner arter kalsifikasyonu ilk olarak Virchow tarafından 1858 de '*plates of bone*' olarak tanımlanmıştır(123). Sonrasında yapılan çalışmalarda tüm koroner arter kalsifikasyonlarının intimal ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(43, 123). Koroner arter kalsifikasyonunun

miktarının ve yerinin koroner lümen darlığı ile korelasyon gösterdiği saptanmasına karşın bu ilişki lineer değildir(124). Kalsiyum miktarı koroner plak yüküyle ilişkili olmakla birlikte genellikle ciddi koroner arter stenozu olan bölgelerde yoğun kalsiyum birikimi olmamaktadır(125). X-ray ile koroner arter kalsifikasyonu ise ilk olarak elektron beam tomografi (EBT) kullanılarak gösterilmiştir. 1990' da Agatston tarafında yüksek rezolüsyonlu, ince kesitli, EKG birlikteli kalp taraması kullanılmış ve Agatston total kalsiyum skorlama metodunu oluşturmuştur. Günümüzde bu metot kullanılarak EBT ve 64-128 kesitli çok dedektörlü bilgisayar tomografisi (MDCT) yapılan çekimlerde total kalsiyum skoru hesaplanmaktadır.

2.6.1. Vasküler kalsifikasyonun mekanizması

Uzun süredir vasküler kalsifikasyonun ekstraselüler sıvıdaki kalsiyum ve fosforun birikimine bağlı olarak minerallerin tortulaşmasının son aşaması olan bir pasif kristalizasyon süreci olduğuna inanılmıştır. Ancak son zamanlarda artan kanıtlar kalsifikasyonun biyolojik olarak regüle edilen bir durum olduğunu göstermiştir ve böylelikle kalsifikasyonu önleme hatta geri çevirme gündeme gelmiştir(126).

Vasküler kalsifikasyonda ektopik dokular ve kartilaj formasyonu osteojenik ve kondrojenik yapıların oluşmasında ana faktördür ve bu da kalsifiye dokuların oluşmasına neden olur. Kalsifiye dokularda kalsifikasyon pasif süreçten ziyade kontrollü hidroksiapatid formasyonu ile regüle edilir(127).

Bir diğer hipotezde de formasyon yerine inhibisyonun vasküler kalsifikasyonda aktif olan durum olduğudur(128). Kalsiyumu bağlayan spesifik proteinlerin üretimi ekstraselüler kısımda tortulaşmayı önleyen bir durum olarak düşünülmektedir. Eğer bu proteinlerin üretimi azalır veya ortamdaki uzaklaştırılırsa kalsifikasyon oluşmaktadır.

2.6.2. Kemik ve vasküler kalsifikasyon arasındaki benzerlikler

Vasküler kalsifikasyonun embriyonik kemik formasyonuna ve kemik tamirine benzer özellikleri vardır. Kalsifik bir kemik oluşturmak için osteoblastlar matriks vezikülleri ve osteoidleri üretirler. Osteoidler bir ekstraselüler matrikstir ve tip 1 kollojen, osteokalsin, osteopontin, kemik sialoprotein ve diğer kemik sialoproteinlerini ihtiva ederler(126). Osteoidlerde hidroksiapatit mineralleri kristallenerek kontrollü bir mineralizasyon sağlanır.

Aterosklerotik plaklarda ve kalsifik kapaklarda da aynı matriks vezikülleri ve kemik osteoidlerinin major komponentleri olan kemik morfojenik protein 2, osteopontin, kollajen tip 4, matriks gama karboksil glutamat, osteonektin, biglikan, osteokalsin gibi proteinler bulunur ve mineralizasyona iskelet oluştururlar. Bu nedenle aynı kemik kalsifikasyonunda olan süreçler izlenir. Ayrıca damarlardaki bu osteoidler kalsifikasyon öncesi vasküler darlık oluşumu için yapı oluşturabilirler(126).

2.6.3. Vasküler kalsifikasyonda hücresel farklılaşma

DeneySEL çalışmalara bakılarak ektopik kemik ve kartilaj kalsifikasyonuna ek olarak hücreSEL farklılaşmadaki değişimlerin vasküler kalsifikasyonun ayrılmaz bir parçası olduğu düşünülmektedir. Bazı hayvan çalışmalarında matriks gama karboksi protein (MGP) ve Smad6 eksikliği olan hayvanlarda vasküler duvarın tüm tabakalarını tutan ossifikasyon olduğu görülmüştür(129). Genetik yapıları değiştirilmiş farelerde tüm vasküler tabakalardaki yer değiştirme prekürsor hücrelerin erken katılması nedeniyledir. Ancak aterosklerotik lezyonlarda daha az diferansiye hücre katılımı olmaktadır(126).

Multipotent mezenşiyal hücreler erken damar formasyonunda ve aterosklerotik lezyonlarda bulunurlar(130). Düz kas hücreleri bu mezenşiyal hücrelerden oluşur ve vasküler

medianın oluşumunu sağlarlar. Aterosklerotik süreçte düz kas hücrelerinde farklılaşma olmakta ve daha az diferansiye olup daha fazla proliferen hücreler neointimada oluşmaya başlarlar(131). Vasküler hücrelerin alt grubunda diferansiye hücrelerin durumlarında ve büyüme faktörlerine verilen cevapta farklılıklar vardır(130). Vasküler media tabakasında osteoblastik karakterde hücreler izole edilmiştir ve invitro çalışmalarda vasküler kalsifikasyonda kullanılmıştır. Bu nedenle bu hücreler '*vasküler kalsifiye edici hücreler*' olarak isimlendirilmiştir(126).

2.6.4. Matriks gama karboksile glutamat protein hasarlanması

MGP yetersizliği olan farelerde yaygın damar kalsifikasyonu gelişir ve bunlarda kalp yetersizliği ve aort rüptürü nedeni ile hemodinamik bozukluklar ve erken ölümler izlenmiştir(129). MGP olmayan farelerde tüm vasküler media tabakası kondrosit benzeri hücrelerle yer değiştirir ve kalsifiye olmaya başlar(126).

MGP ilk olarak kemiklerden izole edilen küçük bir matriks proteindir ve santral bölgede yapılmış gama karboksilik asit (GLA) kalıntıları nedeni ile metal iyonlarının bağlanabileceği negatif yüklü bir alana sahiptir(132). Kalsiyum iyonlarına bağlanarak mineral tortulaşmasını önlediği ve böylelikle kalsifikasyonu önlediği düşünülmektedir. Bu nedenle eksikliğinde pasif kalsifikasyon gelişir. Mönckeberg'in medial sklerozunda olan kalsifikasyonda da bu mekanizma sorumlu olabilir çünkü ektopik doku oluşumu olmadan ektopik doku kalsifikasyonu olmaktadır(133). Yüksek doz varfarin alımında da gama karboksilasyon inhibe olmakta ve kalsifikasyon gelişmektedir(132).

MGP eksikliğinin ektopik doku oluşumunda başlatıcı rol aldığı da düşünülmektedir(126). Kemik ve kırıkta gelişimini indükleyen kemik morfojenik protein

(BMP) aynı zamanda aterosklerotik lezyonlarda da gösterilmiştir. MGP' nin BMP fonksiyonunu azalttığı görülmüştür.

2.6.5. Koroner kalsifikasyonun gösterilmesi

Kontrast içermeyen düşük radyasyonlu kalp tarama görüntülerinde alınan bilgilerin geleneksel risk faktörlerine ek olarak koroner arter hastalığı riski olan hastaların tanısının konmasında ve prognozlarının belirlenmesinde kullanılabileceği görüşü yaygınlaşmaktadır(123). Bu tetkiğin kullanılmasının düşünüldüğü alanlar,

- 1- Özellikle bazı etnik alt gruplarda koroner kalsiyum skorunun kullanılması,
- 2- Yaşlılarda prognoz belirlemede kalsiyum skorunun kullanılması,
- 3- Kalp yaşının belirlenmesinde KKS kullanılması,
- 4- Sol ventrikül boyutunun, epikardiyal yağ yastıkçığının saptaması, aort çapının ölçülmesi amacıyla(123).

Yapılan çalışmalarda asemptomatik hastalarda kardiyovasküler sonuçların tahmininde KKS hesaplamasının değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir(134, 135).

ESC'nin Klinik Pratikte Kardiyovasküler Hastalığı Önleme Klavuzunda KKS hesaplamasının orta riskli hastalarda konvansiyonel risk analizine katkı sağlamak amacıyla kullanılabileceği belirtilmektedir(136). AHA'nın Kadınlarda Kardiyovasküler Hastalığı Önleme Klavuzunda KAK varlığının subklinik ateroskleroz göstergesi olduğu ve subklinik kardiyovasküler hastalığı olanların ise 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskinin %20' den fazla olduğu ve bu hastaların yüksek risk grubuna gireceği belirtilmektedir(137).

2.6.6. KKS hesaplamasında kullanılan yöntemler

2.6.6.1. Elektron beam tomografi

Bu tetkikte standart X-ray üreten bir X-ray jeneratörü yerine bir elektron tabanca ve duran volfran hedef kullanılır. EBT'de dönen tetiklenmiş eletron 'beam'lar kullanılarak görüntü elde edilir. Bu yapı ile çok hızlı tarama özelliği kazanır. 100 ms' de 3-6 mm arası kalınlıkta görüntüler alınır. Tarama işlemi genellikle 1-2 nefes tutma süresi içerisinde tamamlanır. Görüntü alımı R-R mesafesinin %80' ninde tetiklenir. Hızlı görüntü alımı kardiyak hareket artefaktını elimine eder(138).

EBT on yıldan uzun bir süredir asemptomatik olup tıkaçıcı koroner arter hastalığı belirti ve bulgularını gösterme riski yüksek olan bireylerde tarama amacıyla kullanılmaktadır. Son zamanlarda risk faktörü modifikasyonu ile koroner arter lezyonlarındaki değişimin gösterilmesinde etkisi araştırılmaktadır(138).

2.6.6.2. MDCT

Yeni teknoloji MDCT ile özel x-ray tüpü ile birlikte dönen bir 'gantry' ve 64 veya daha yüksek dedektör kullanılarak 165 sn veya daha kısa sürede 3 mm aralıklarla görüntü alınmaktadır. 64 kesitin altı dedektörlü MDCT de KAK hesaplamasının doğru sonuçlar vermeyebilir.

KAK'ın hemen her zaman mural ateromatöz plak ile ilişki olduğu gösterilmiştir(139). Histolojik ve IVUS ile yapılan incelemelerde KAK ile koroner plak arasında ilişki saptanmıştır(140). Bu nedenle KAK skoru koroner plak yükünün ve gelecekteki kardiyak olay ihtimalinin tahmininde kullanılabilir(123).

Histolojik alışmalar 130 Hounsfield nitesi (HU) doku dansitesinin üzeri değerlerin kalsifiye arteriyal plakla ilişkili olduğunu göstermiştir(141). Yüksek kalsiyum skoru hassas plak olasılığını artırır ancak spesifik olarak hassas lezyonları saptamaz(125).

Agatston orijinal kalsiyum skorunu yan yana kalsifiye plak alanı ve kalsiyum pik yoğunluğu kullanarak hesaplamıştır. Agatston kalsiyum skorunun uygun hesaplamasında tarayıcı ayarıyla ilgili bazı kurallara ihtiyaç vardır. Bigisaray tomografi (CT) tarayıcı görüntü alanı 26 cm, minimal CT kalsiyum yoğunluğu > 130 HU, CT tarayıcı görüntü dilimleri 3 mm ve minimal kalsiyum alanı 1 mm² (3 pixel) olmalıdır. İlk yapılan kalsiyum skorlama işlemleri EBT kullanılarak yapıldığından sonrasında kullanılan MDCT verilerinin önceki yayınların değerleri ile karşılaştırılarak MSCT ayarlarının yukarıda söylenilen şekilde düzeltilmesi önerilmektedir. 3 mm' den kk görüntü dilimi kalınlığında EBT ile llen değerlere oranla daha yüksek değerlere ve daha fazla rneklemeye (oversampling), 3 mm'den büyük kalınlıkla alındığında ise olduğundan daha az rneklemeye (undersampling), EBT ile llen değerlere oranla daha düşük değerlere neden olduğu izlenmiştir(142).

Rumberger plak yükünü řu şekilde sayısal olarak kategorize etmiştir(143);

-Sıfır skor; llebilir kalsifiye plak yoktur,

-Minimal kalsifikasyon; 1-10 HU arası skor,

-Hafif kalsifikasyon; 11-100 HU arası,

-Orta kalsifikasyon; 101-400 HU arası,

-İleri kalsifikasyon; >400 HU skor.

Kalsiyum volüm skoru ise daha tekrarlanabilir bir parametredir ve her bir lezyondaki kalsiyum yoğunluğu gerekli değildir. Aterosklerozun ilerleme veya gerilemesinin incelenmesinde daha iyi bir parametre olduğu düşünülmektedir. Çoğu mevcut bilgisayar programı hem agatston skoru hem de volüm skorunu kullanmakla birlikte çoğu yayındaki bilgiler sadece agatston skorundan oluşmaktadır(123). Aynı yaş ve cinsiyetteki asemptomatik bireylerin agatston skorları karşılaştırılarak persentil eğrileri oluşturulmuştur ve bir bireyin agatston skoru aynı yaş ve cinsiyete uygun eğriye konularak hangi persentilde olduğu hesaplanabilir(144, 145). Ancak etnik gruba göre bu eğrilerde değişiklikler olabilir(146).

2.6.7. KKS kullanılarak risk sınıflaması

NCEP-ATP3 klavuzunda multiple risk faktörü olan bireylerde yüksek koroner kalsiyum skorunun olması (>75. Persentil) ileri aterosklerozun olduğunu ve yoğun LDL azaltıcı tedavi gereksinimi olduğu manasına geldiği belirtilmektedir(83).

Sonrasında yapılan çalışmalar konvansiyonel risk faktörlerine ek olarak KAK'ın artan değerini göstermektedir. Kondos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük-orta konvansiyonel riskli hastada KAK varlığının, sadece diyabet ve sigara içmeye göre daha yüksek gelecekte kardiyak olay riski taşıdığı ve kadınlarda sadece KAK'ın gelecekteki kardiyak olayla ilişkili olduğu belirtilmiştir(147). Yapılan bazı çalışmalarda da Framingham risk faktörlerine göre düzenlendiğinde bazal KAK değerinin prognostik bir değer taşıdığı izlenmiştir(148, 149).

Greenland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Framingham risk kategorisi %10-20 arası olan orta riskli asemptomatik bireylerde KKS 300 HU üstü olmasının kötü prognostik değer taşıdığı izlenmiştir(150). Başka bir çalışmada ise KAK skorunun 100 HU üstünde olmasının kötü prognostik değer taşıdığı izlenmiştir(151).

2.6.8. KKS'nin etnik subgruplara uygulanması

MESA çalışmasında asemptomatik koroner arter hastalığı olmayan bireylerin %38,6' sını Kafkas Amerikan, %27,6' sını Afrikan Amerikan, %21,9' u Hispanik Amerikan ve %11,9' u Çinli Amerikan olarak belirlenmiştir. KKS sıfır olanlar ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda kalsiyum skoru arttıkça kardiyak olay riski de artmıştır(152). Sonuç olarak total agatston KKS' nin koroner kalp hastalığı insidansında güçlü bir prediktör olduğu ve dört etnik subgrupta benzer sonuçlar verdiği kararına varılmıştır.

2.6.9. KKS'nin yaşlılarda uygulanışı

KKS'nin prediktif gücünü gösteren çoğu çalışmada 40-65 yaş arası bireyler kullanılmıştır(123). Her iki cinsiyette de yaşlanmanın bir sonucu olarak koroner arter kalsifikasyonu yaşla birlikte artar ve yaşlılarda koroner arter kalsiyum prevalansı yüksek olduğundan prediktif değerinin düşük olacağı düşünülmektedir. Ancak Raggi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşlılarda dahi KAK' ın bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(153).

2.6.10. Kronolojik yaşa karşın kalp yaşının tanımlanması

FRS gelecekteki rihs durumunu hesaplariken kronolojik yaş, cinsiyet, total kolesterol değeri, sigara hikayesi, HDL kolesterol değeri ve kan basıncı gibi değişkenleri kullanır. FRS aynı yaş ve cinsiyetteki grupların ortanca riskini hesaplamaktadır. Ancak bu hesabın daha fazla bireyselleşmesi için FRS hesaplamasında kronolojik yaştan ziyade bireyin kalp yaşının kullanılması gündeme gelmiştir(108). Sonrasında KAK değerlerine göre değişik tablolar oluşturularak bireylerin kalp yaşları hesaplanmaya çalışılmıştır(154). Kalp yaşına göre düzeltilmiş FRS hesaplaması verilecek medikal girişimin seviyesini belirlemede kullanılabilir(123).

2.6.11.Koroner kalsiyum paterni ve dağılımı

Yayınlanan çalışmaların çoğunda total Agatston kalsiyum skorlama ile ilgili bilgiler mevcut olup bu kalsiyumun dağılımının ne gibi etkileri olduğuyla ilgili bilgiler daha azdır. Noktasal koroner kalsiyum varlığının (3 mm' den daha küçük boyutlu) daha yüksek akut koroner olay başvurusu gösterdiği izlenmiştir(155). Başka bir çalışmada da noktasal kalsifikasyonun daha fazla difüz koroner plakla ve daha fazla pozitif yeniden şekillenmeyle birliktelik gösterdiği rapor edilmiştir(156). Ayrıca koroner arter kalsifiye lezyon sayısının 20'den fazla olması ile mortalitenin yılda %2'yi geçeceğinin gösterildiği başka bir çalışma da mevcuttur(157). Bununla birlikte sol ana koronerde olan kalsifikasyon diğer koroner segmentlerde olanlara göre daha yüksek mortalite ile birliktedir.

Koroner arter kalsifikasyonunun dağılımını sayısal olarak hesaplamak için kalsiyum çevreleme skoru (*calcium coverage score*) kullanılmaktadır. Bu skor kalsifiye plaktan etkilenen 5 mm koroner segmentin oranıdır(158). MESA çalışmasında KKS' deki 2 kat artışın agatston skoruna göre daha yüksek koroner olay riski taşıdığı gösterilmiştir. Bu nedenle gelecekte sadece total kalsiyum skoru değil ayrıca buna ek olarak KKS' nin de risk hesaplanmasında kullanılması düşünülebilir.

2.6.12. Sıfır skor

Asemptomatik bireylerde sıfır skor değerinde, saptanabilir kalsifiye plak yoktur ancak yağlı çizilenme ve plağın erken aşamaları olabilir ve %1-2 fokal tıkaçıcı koroner arter hastalığı riski taşır(123). Genç asemptomatik bireylerin çoğunda sıfır skorda aterosklerotik plak yüksek oranda olmakla birlikte, koroner olay riski düşüktür(134, 147, 150, 151). Bu sonuçlara göre sıfır skorda koroner olay ve mortalite riski düşük olmakla birlikte sıfır üstü skorlarda risk artmaktadır.

2.6.13. KKS hesaplamasının klinik uygulaması

Asemptomatik olan ve 10 yılda %10-20 Framingham risk kategorisinde olanlar (orta riskliler) tedavi kararının verilmesinde en zor gruptur ve bunlarda KKS kullanılmasının en uygun olacağı düşünülmektedir(123). 2005 AHA Scientific Statement orta riskli kadın hastalarda bu tetkiğin kullanılmasını kabul etmiştir(137). Ayrıca düşük risk kategorisinde FRS' si olan seçilmiş hastalarda da bu tetkik uygulanabilir. Örneğin birinci derece yakınında 55 yaşından önce koroner olay hikayesi olan genç bireylerde de bu tetkiğin uygulanması düşünülebilir(77, 159).

Seçilmiş hastalarda FRS yüksek dahi olsa (10 yılda %20' den ve yılda %2' den daha çok risk) uygulanabilir. Örneğin statin kullanımının düşünüldüğü yüksek FRS' si olan bireylerde hastaların statin kullanımına iknası açısından bu tetkiğin kullanılması düşünülebilir. Eğer statin kullanımına intoleransı varsa düşük KAK skoru saptanması halinde daha az agresif tedavi alması düşülebilir, çünkü KAK sıfır olanlarda koroner olay riskinin düşük olduğu gösterilmiştir(134, 147, 149, 150).

2.6.14. İlaç tedavisi başlanması ve hedefleri

Son NCEP öneri (160) ve AHA Preventin V Update bilgilerinin karışımı ile (81) KAK skoru kullanımı ile hedef LDL değeri ve tedavi stratejisi düzenlenmeye çalışılmıştır(123). Orta FRS grubuna giren hastalarda eğer yüksek KAK skoru mevcutsa bazal LDL seviyesinden bağımsız olarak statin tedavisi düşünülebilir(123).

KKS'nin 100 HU üzeri veya yaş ve cinsiyete göre yapılmış normogramlarda 75 persentilin üzeri olması KAH risk eşdeğeri olarak kabul edilmektedir(151, 160). Eğer

KKS 400 HU veya 90. persentilin üstünde ise bu bireylerde daha düşük LDL değerleri (70 mg/dl) önerilebilir ve belki bir stres testi ile değerlendirilmesi düşünülebilir(123, 160).

Orta FRS grubunda olan bireylerde KKS 10-100 HU arası olan ve 75. ve altı persentilde olan hastalar orta risk grubunda, KKS 10'nun altı ve 75. persentil altı grubunda bulunanlar düşük riskli olarak sınıflandırılabilir. KKS sıfır olanlar çok düşük riskli olarak sınıflandırılabilir. Ancak KKS sıfır olması bu bireylerin tedavi gereksiniminin olmadığı manasına gelmez(123).

Tablo 2.6.1. KAK skoruna göre risk belirleme ve tedavi hedefleri

KAK skoru	KAK persentili	Framinham risk eşdeğeri	Hedef LDL	Tedavi başlama için gerekli LDL
0		çok düşük risk	160	190
0-9	< %75	düşük risk	130	160
11-100	<%75	orta risk	130	130
100-400	>%75, <%90	yüksek risk	100	100
>400	>%90	çok yüksek risk	50-70	herhangi bir LDL seviyesi

2.6.15. Stres testine hasta seçimi

Orta yaş grubunda asemptomatik bireylerin çoğunda %50' den çok darlık yapacak koroner lezyon ihtimali düşüktür(123). Eğer pretest olasılığı düşük hasta grubunda bir stres testi uygulanırsa testin yalancı pozitiflik oranı artacaktır. Bu noktada stres testi öncesi hasta seçiminde KKS kullanılabilirliği gündeme gelmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda asemptomatik hastalarda KKS 400 HU üstü olanlarda stres testinin uygulanmasının daha doğru sonuç verdiği izlenmiştir(143, 161, 162).

Ayrıca KKS kullanılmadan yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisi sonucuna göre agresif tedavi verilmesine gerek olmadığı kararı güvenilir bir şekilde verilemez. Bu nedenle

stres testi yapacak kadar KAH ihtimali olan hastalarda eğer normal stres testi kararına varılsa dahi agresif tedavi gereksinimi olmadığı sonucuna varmak için KKS bakılabileceği belirtilmiştir(162).

2.6.16. KKS hesaplamasının kullanımının sınırlılığı

KAK skorlama ile koroner arter darlığı derecesi değerlendirilemez. Tıkaçıcı koroner arter lezyonunu saptamak için yapılan KAK skorlamada pozitif KAK skorunun spesifitesi %40 olarak gösterilmiştir(163). Ayrıca kardiyak olay tahmininde de KKS spesifitesi düşüktür, çünkü sadece koroner arter kalsifikasyonu olan küçük bir grupta kardiyak olay izlenmiştir. Ancak KKS ile subklinik ateroskleroz saptama olasılığı %100' e yakındır(123).

Ek olarak kalsifiye olmayan plaklar KAK değerlendirme yöntemi ile gözden kaçırılabilir. Ancak belirgin darlık yapan plağın KAK ile birlikte olmamasının nadir olacağı belirtilmektedir(123).

KKS hesaplamasında ister EBT ister MDCT kullanılsın radyasyon maruziyeti olmaktadır. Bu nedenle tetkik elde edilecek yararın sebep olacağı zarardan daha ağır basacağı düşünülen durumlarda uygulanmalıdır.

2.6.17. Koroner arter dışı kazançlar

KAK araştırılması sırasında koroner arterler dışında başka insidental bulgularla kardiyak durum hakkında elde edinilen bilgi artırılabilir.

CT ile saptanan sol ventrikül hacim ve kas kitlesinin magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile ölçülen değerlerle korelasyon gösterdiği izlenmiştir(164).

Torasik aort boyutu hakkında bilgi elde edilebilir(165).

Perikardiyal ve/veya epikardiyal yağ boyutu hakkında bilgi elde edinilebilir. Perikardiyal ve/veya epikardiyal yağın metabolik sendrom ile ilişkili olduğu bazı yayınlar ile gösterilmiştir(166).

2.7. Matriks Metalloproteinazlar (MMP)

Ekstraselüler matriksin (ESM) zamanlı olarak parçalanması normal gelişim, morfogenez, doku tamiri gibi olaylarda önemli bir özelliktir(167, 168). Bu işlem fizyolojik bir kontrol ile yapılmaktadır. Ancak bu işlemde yaşanan koordinasyon bozukluğu ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği ve anevrizma gibi miyokardiyal ve damar duvarı hasarına neden olabilir(169-171). ESM yıkımından asıl sorumlu enzimler matriks metalloproteinazlardır(172).

MMP' lar çinko (Zn) bağımlı endopeptidazlardır. Bunlar benzer yapısal özellik gösteren çok sayıda proteinaz ailesini içerirler(167, 173).

MMP' lar;

- Kollajenazlar; MMP 1, 8, 13, 18,
- Geletinazlar; MMP2, 9,
- Sitromelisinler; MMP3, 10, 11,
- Membran Tip MMP' lar(MTMMP); MT1-MMP,MT2-MMP, MT3-MMP, MT4-MMP, MT5-MMP, MT6-MMP
- Diğerleri

Bunların transkripsiyonel üretimi inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, hormonlar, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri ile kontrol edilir(174). MMP aktivitesi

ayrıca prekürsör zimojenlerin aktivasyonu, doku metalloproteinaz inhibitörleriyle inhibisyon ile de regüle edilir(167).

2.7.1. MMP' lerin biyoloji aktiviteleri

MMP' lerin ana fonksiyonu ESM' nin parçalanması ve ortadan kaldırılmasıdır. Bunun yanı sıra ESM ve yüzey molekülü yıkımı ile hücre yüzey moleküllerine bağlanacak çok sayıda büyüme faktörü salınmasına da neden olabilirler(167).

MMP-2 ve MMP-9 MI sonrası kardiyak rüptür gelişmesinde rol oynarlar(175-177). MT1-MMP (MMP-14) iskemik reperfüzyon sonrası artar(178). Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü (TIMP)-3 eksikliğinin farelerde sol ventrikül dilatasyonu ve miyosit hipertrofisine neden olduğu gösterilmiştir(179). MMP- 3 ve 9 plak büyümesinde sınırlayıcı rol oynamasına karşın, MMP-12' nin plak genişlemesine ve destabiliteye neden olduğu izlenmiştir(180).

2.7.2. MMP' lerin aktivasyonu

MMP' lar preproenzim olarak sentezlenirler. Translasyon esnasında sinyal peptit uzaklaştırılır ve proenzim oluşur. Bu zimojenlerin aktivasyonu MMP aktivasyonunda önemli bir basamaktır.

13 tane MMP hücreden pro-MMP olarak sentezlenir. Sonrasında bunlar öncelikle plazma ve doku proteinazları ya da bakteriyal proteinazları ve en sonunda başka MMP' lar ile aktif hale gelirler(181).

10 tane MMP ise intraselüler olarak aktiflenirler ve aktif enzim olarak salınırlar(182). Aterosklerotik plakta makrofaj furin ve PC5, pro-MT1-MMP'yi intraselüler olarak aktive eder(183).

Diğer bir aktivasyon ise civalı bileşikler kullanılarak sağlanılmaktadır ve bu yöntem laboratuvar şartlarında kullanılmaktadır(167).

2.7.3. MMP' lerin endopeptidaz inhibitörleri

MMP'lerin aktiviteleri iki önemli endojen inhibitör olan alfa2 makroglobulin ve TIMP ile ayarlanır(167).

Alfa-2 makroglobulin 4 alt ünitesi olan bir plazma glikoproteinidir ve MMP' leri hapsederek bir kompleks oluşturur ve bu kompleks LDL reseptör ilişkili protein aracılı endostozla parçalanır. Sıvı fazdaki MMP aktivitesi primer olarak alfa2-makroglobulin ve ilişkili proteinlerle ayarlanır(167).

TIMPs MMP' lerin başka bir inhibitörüdür. TIMPS-1, 2 ve 3 olarak ayrılırlar. TIMP-1 ve 2 olmayan farelerde belirgin bir anormaliye rastlanmazken TIMP-3 olmayan farelerde akciğerde amfizem benzeri hasara(184) ve farelerde TIMP-3 eksikliğinin süttten kesilme sonrası meme epitelinde hızlı apoptozise neden olduğu izlenmiştir(185). Bu bulgular TIMP-3' ün invivo MMP aktivasyonunda asıl regülatör faktör olduğunu göstermiştir(170).

2.7.4. MMP ve ateroskleroz ilişkisi

Aterosklerozun klinik komplikasyonu anstabil plağın rüptürü ile tetiklenebilir ve intravasküler tromboz ile doku iskemisine neden olabilir. Bunun dışında elastin ve kollajen yıkımı ile ESM destrüksiyonu aterosklerotik damar duvarında incelmeye yaparak anevrizmal değişikliğe neden olabilir. MMP' ler ateroskleroz ve anevrizmal formasyon patogenezinde rol oynayabilirler(186). Hayvan modellerinde TIMP-1 aşırı üretiminin aortik anevrizma formasyonunu önlediği izlenmiştir. İmmün boyamada stabil ve anstabil plaklarda gelatinaz üretiminin arttığı izlenmiştir. İntersitisiyel kollajenaz ve stromelizin de aterosklerotik koroner

arterlerde saptanmıştır. Koroner arterler, makrofajlar ve düz kas hücreleri gelatinazın temel kaynağıdır. Bu nedenle inflamatuvar hücrelerce fazlaca üretilen TNF-alfa ve IL1b lezyonlarda gelatinazı artırabilir. Aterosklerotik lezyonlarda latent MMP üretimi artabilir. MMP' ler ile matriksin parçalanmasını, hücre göçünü ve vasküler dokunun yeniden organizasyonunu kolaylaştırabilir. Sonuç olarak MMP'ler arter duvarını zayıflatarak stabil plağın rüptürüne neden olabilirler(187, 188).

Aterosklerozun büyümesindeki etkilerden birisinin de aktive olmuş endotel hücrelerce üretilen adezyon molekülleri ile dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin etkileşime girmesidir. Sonrasında endotel hücrelerinden ve bazal membrandan lökosit infiltrasyonunun da MMP'lerin bu aşamadaki etkilerini kolaylaştırdığı düşünülmektedir(189).

Deneyisel çalışmalarda T lenfosit ve endotel etkileşiminin MMP-2 salınımına neden olacağı gösterilmiştir(190). Endotel hücrelerden inflamatuvar hücrelerin diapedezi sırasında oluşan MMP aracılı matriks destrüksiyonu endotel bariyerin fonksiyonunu bozabilir ve bu da lipoproteinlerin plazmadan hasarlı bölgeye akışına neden olabilir(191). İnfiltratör hücreler bir kez damar duvarına girince ESM ile etkileşime girer ve lipidlerin oksidasyonunu artırabilirler. Tüm bu olaylar makrofajlarca MMP üretimini artırır(192-194). Aterosklerotik lezyonlardaki bu artmış MMP aktivitesi daha fazla yapısal değişikliğe neden olarak aterosklerotik lezyonun büyümesine neden olabilir.

Labaratuar ortamında trombinin MMP-2 aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir ve vasküler hasar bölgesinde hücreden bağımsız MMP aktivasyonunun olabileceğini desteklemiştir(195). Komplike aterosklerotik lezyonlarda MMP aracılı intraplak hemoraji üzerine binen plak trombozu, trombinle daha çok MMP üretimine ve bu daha çok trombin

üretimine neden olur. Bu da akut koroner sendromda trombin/MMP arasındaki pozitif feedback mekanizma oluşturur.

Sitokinler ve okside lipoproteine cevap olarak vasküler endotelial ve düz kas hücrelerinden üretilen MT-MMP'ler periselüler proMMP -2 aktivasyonuna neden olurlar(189, 196).

IL-1, TNF-alfa ve okside LDL MT1-MMP üretimini artırır ve bu da pro-MMP2 aktivasyonunda artışa neden olur. Artmış MMP-2 bazal membranın önemli bir yapı taşı olan tip 4 kollajeni parçalar ve ESM destrüksiyonuna neden olur. Okside LDL direk olarak ya da sitokin aktivasyonu yaparak aterosklerotik ESM' de yeniden şekillenmeye neden olur. Okside LDL' nin ve sitokinlerin MT1-MMP aktivasyonunda yüksek miktarda üretilen reaktif oksijen türevlerinin oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir(197).

2.8. Gebelikle İlişkili Plazma Proteini-A (PAPP-A)

PAPP-A ilk 1970 yılında bulunmuştur. Gebelikle ilişkili plazma proteini-a (pregnancy-associated plasma protein-a, PAPP-A) yüksek molekül ağırlıklı, çinko bağlayan bir metalloproteinazdır ve ilk olarak gebelerde saptanmıştır(198-200). Gebeliğin ilk trimesterinde fetal trizomilerin varlığının taranmasında kullanılmıştır. PAPP-A fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, plasental trofoblast, over folikülleri, leyding hücrelerinden üretilir(201). Sirkülasyonda hem aktif homodimer yapıda hem de inaktif, eozinofilik major bazik proteine bağlı olarak dolaşır. İlk olarak gebelikte kullanılmakla birlikte sonrasında koroner arter hastalığının prognostik ve tanısal bir belirteci olarak da kullanılabileceği gündeme gelmiştir(202).

2.8.1. PAPP-A ve ateroskleroz ilişkisi

PAPP-A' nın erozyona uğramış ve rüptüre olmuş plaklarda da fazla miktarda üretildiği ancak stabil plaklarda göreceli olarak düşük miktarda da olsa bulunduğu saptanmıştır(201-203). Bazı çalışmalarda stabil koroner arter hastalığı olanlarda PAPP-A seviyesinin daha kompleks ve daha yaygın ateroskleroz varlığında daha yüksek değerde olduğu izlenmiştir(204-206) ve semptomların tekrarlaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(207). Yapılan çalışmalarda PAPP-A değeri yüksek olanlarda koroner anjiyografide daha yüksek oranda çok damar hastalığına rastlanmıştır(205). Metalloproteinazların plak instabilitesi ile ilişkili olduğunun bilinmesi ve bir metalloproteinaz olan PAPP-A' nın da plak instabilitesi ile ilişkili olabileceği hipotezi kurulmuştur(208). PAPP-A' nın aterosklerotik plaklardaki aktive makrofajlardan sekrete edildiği ve proteolitik aktivitesi ile plak destabilizasyonuna zemin hazırladığı ileri sürülmüştür(205), ancak henüz PAPP-A' nın insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 4 ve 5'e olan etkisi dışında başka proteolitik aktivitesi gösterilmemiştir(209). Ayrıca PAPP-A insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyini artırarak aterojenik etki göstermiş olabilir. Kronik stabil anjina pektoriste artmış PAPP-A seviyesinin tüm sebeplere bağlı mortalitede öngörücü olduğu rapor edilmiştir(210). PAPP-A' nın geleneksel risk faktörleri düzeltildiğinde gelecekteki kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörü olabileceği gösterilmiştir(210).

Akut koroner sendrom ile başvuranlarda PAPP-A erken tanı ve prognoz tayininde kullanılabilir(207, 208, 211). Yüksek PAPP-A' nın akut koroner sendromda kötü seyirle ilişkili olduğu izlenmiştir(207).

2.8.2. IGF-1' in aterosklerozda rolü

PAPP-A plazmada inhibitörü olan proeozinofil major bazik proteine bağlı bulunur. Serbest olan PAPP-A IGF-1 ile onun kompleks oluşturduğu IGF-1 bağlayıcı protein arasındaki bağı koparır. Spesifik olarak IGFBP 4 ve 5' i parçalayarak IGF-1' in serbest kalmasına neden olur(209). Bunun sonucunda serbest kalan IGF-1 kendi tirozin kinaz reseptörüne bağlanır ve fonksiyon gösterir(202, 212). IGF-1 glikoz düşürücü etkisi olan, hücre proliferasyonu ve diferasyonunda etkili bir moleküldür(213). PAPP-A ve IGF-1' in proaterojenik ve plak stabilitesini bozan faktörler olduğu ileri sürülmüştür(213).

IGF-1' in ise makrofaj aktivasyonu, kemotaksisi, LDL kolesterol birikimi ve proinflamatuvar sitokin salınımı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir(205). Ancak azalmış IGF1 düzeyinin KAH, artmış KIMK ve metabolik sendromla ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir(214). Moleküler seviyede IGF-1 MAP kinazı aktive eder ve nitrik oksit sentezini artırır ve bu da kardivasküler sistemi koruyucu bir etkidir. Klinik ve labaratuvar çalışmalarında insülin sensitivitesi, endotel ve mikrovasküler fonksiyonları koruduğu ve antioksidan olduğu gösterilmiştir(214).

PAPP-A yüksekliğinin IGF-1' nin artmasına neden olarak kardiyovasküler koruyucu etki gösterdiği dile getirilmiştir. PAPP-A/IGF-1 sisteminin proaterojenik mi yoksa antiaterojenik mi olduğu tartışma konusudur. PAPP-A geni hasarlanmış hayvanlarda daha az aterojenik plaklar izlenmiştir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar PAPP-A' nın koroner plaklarda hasar oluşturan nedenden ziyade hasar sonrası reaktif olarak artan bir belirteç olduğunu ileri sürmüştür(215). PAPP-A' nın ateroskleroza sebep olucu değil, ateroskleroz varlığında kompensatuvar olarak arttığı hipotezi ileri sürülmüştür(205).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Aralık 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasında MDCT çekilen 100 hasta alınmıştır. 2 hastanın koroner BT'si çekim artefaktı nedeni ile iptal edilmiş, bunlardan birinin kalsiyum skoru hesaplayamadan kontrast madde verilmesi öncesi alınan EKG gated görüntü silindiğinden bu hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Diğer hastanın kalsiyum skoru hesaplanmış ve çalışmaya dahil edilmiştir. 99 hastayı kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikayeti ile gelen ancak tıkaçıcı koroner arter hastalığı ihtimali orta riskte olan hastalar oluşturmaktadır. 80 hastanın önceden koroner anjiyografi ile konulmuş koroner arter hastalığı tanısı yoktur. 5 hastaya öncesinden koroner anjiyografi yapılmış, %70' den az damar tıkanıklığı olduğu için perkütan koroner girişim (balon dilatasyonu ve/veya stent implantasyonu) yapılmamıştır. 9 hastaya önceden stent takılmış ve 5 hastaya da koroner bypass operasyonu uygulanmış. İşleme alınan hastaların MDCT çekimi öncesinde kreatinin değerlerinin işleme uygun olduğuna bakıldı.

Etik kurul onay tarihi; 8.12.2010,

Etik kurul numarası; B 30 2 FTH 0 20 00 00/2477

3.2. Hasta Bilgilerinin Alınması

Hastaların bilinen KAH tanılarının olması, diyabet, HT ve hiperlipidemi bulunması, ailede KAH hikayesinin varlığı, sigara kullanımları kayıt edildi. Hiperlipidemi tanısı hastaların antilipidemik ilaç kullanımı, ilaç kullanmayanların ise kan değerlerine göre konuldu. Hastaların beta bloker, kalsiyum kanal bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

veya anjiyotensin reseptör blokeri, asetil salisilik asit ve statin kullanım bilgileri de alındı, ancak kullanılan ilaç dozu ve kullanım süresi kayıt edilmedi. KAH tanısı olmayan hastaların Framingham risk skoru ve Euro SCORE risk skoru hesaplandı.

3.3. Koroner Çok Dedektörlü CT Anjiyografi ve KKS Hesaplama

Hastaların işleme alınmadan önce kalp hızı ve tansiyonlarına bakıldı. Kalp hızı 70/dk üstü olan hastalar 10 dakika dinlendirilerek tekrar ölçüm yapıldı. Eğer yine >70/dk saptanmışsa hastanın nabzına ve kliniğine göre kardiyolog bilgisi dahilinde 50-100 mg oral metoprolol süksinat veya 2,5-5 mg iv metoprolol verildi. Kalp hızı <70/dk olunca işleme alındı. Hastaların anteküpital fossasından 18G damar yolu açıldı. Koroner CT anjiyografi 64 kesitli, sıra dedektörlü MDCT tarayıcı (Philips Brillinace 64; Philips Medical System, Best, Netherlands) kullanılarak yapıldı. Tetkik ayarları; total kolimasyon 64x0,625 mm, ganty rotasyon zamanı 0,4 sn, tüp voltajı 120-140 kV, tüp akımı 600-900 msn, pitch 0,2, çekim süresi 10 sn, inkrement 0,33 mm, kesit kalınlığı 0,67 mm, 250 mm bakış alanı ve 512x512 matriks boyutu, retrospektif EKG tetikleme, bolus tracking için eşik değer 150 HU, eşik değerden sonra gecikme 5-7 sn olacak şekildeydi. İlk olarak ardaşık mod tarama ile kalsiyum skorlama tetkiği yapıldı. Sonrasında 100 ml iomeprol damar yolundan 5-6 ml/sn hızla infüze edildi. Kontrast sorası 30-40 ml bolus serum fizyolojik ile yıkama yapıldı. Rekonstrüksiyon öncesinde, olası bir aritmi durumunda verilerin etkilenmemesi için EKG editing uygulandı.

3.4. KIMK Ölçümü

MDCT çekimi olduktan sonra aynı gün veya test sonucunu almaya geldikleri veya test sonucunu doktoruna göstereceği gün hastaların karotis USG'si Philips İE 33 ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. İşlem 2 doktor tarafından lineer array transducer kullanılarak yapılmıştır. Hastalar sırt üstü yatırılmış, boyun hiperekstansiyona alınmış, hastanın yüzü incelenecek olan

damarın karşı tarafına bakacak şekilde çevrilmiştir. Transvers görüntüde ana karotid arter saptandıktan sonra bifurkasyona kadar takip edilmiş ve buranın altında prob 90 derece çevrilerek longitudinal görüntü alınmıştır. Bulbusun 1 cm distalindeki alandan longitudinal olarak KIMK ölçümü alınmıştır. Ölçüm aletin programı kullanılarak yarı otomatik olarak yapılmıştır. Farklı 3 adet ölçüm kayıt edilmiştir ve bunların ortalaması alınmıştır. Plak varlığı var veya yok olarak kayıtlanmıştır.

3.5. PAPP-A ve Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Ölçümü

MDCT çekimi öncesi damar yolu açıldıktan hemen sonra, bu yoldan herhangi bir mayi veya ilaç verilmeden alınan venöz kan düz tüpe konuldu. Alınan kanlar 10 dakikada 10000 rpm'de santrifüj edilerek kanın serumu ayrıldı. 1 mm serum eppendorf veya düz cam tüpe konularak -80 derece dondurularak muhafaza edildi. Kanlar çalışılacağı zaman oda sıcaklığında çözüldükten sonra Beckman cihazı UnicelDxl 800 PAPP-A kiti kullanılarak iki taraflı immünoenzimatik (sandviç) teknikle PAPP-A değerleri çalışıldı. Sonuçlar ng/ml olarak alındı.

Total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, üre, kreatinin, AST, ALT, GGT değerleri çoğunlukla merkezimizde işlemiden 6 ay öncesi veya sonrası bakılan değerlerden alındı. Merkezimizde kan vermemiş olan hastalarda ise dış merkezde verdikleri kanlardan değerler kaydedildi. Ancak 9 hastanın lipit profili, 20 hastanın ise değişik laboratuvar tetkiklerine ulaşamadı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Trigliserit ve LDL dışındaki ölçüm değerlerinin normal dağılıma uymadıkları görüldü. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde normal dağılıma bağlı olarak ortalama \pm

standart sapma ya da ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG, Interquartile Range – IQR) değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ya da çapraz tablolar oluşturularak verildi. Sürekli değişkenlerdeki KAP, statin ve DM'den kaynaklanabilecek farklılıkları belirlemek için normal dağılıma bağlı olarak student's t testi ya da Mann-Whitney testi uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ki-kare ya da ki-kare ençok olabilirlik oranı (likelihood ratio) ile araştırıldı. PAPP-A, kalsiyum skoru ve karotis arter kalınlığı arasındaki korelasyonlar Spearman rank korelasyon katsayısı (ρ - Rho) ile incelendi. Papp-A, kalsiyum skoru ve karotis arter kalınlığı için tomografi sonuçlarına göre kesim noktası belirleyebilmek, duyarlılık ve seçicilik hesaplaması yapmak için ROC eğrisi çizildi, eğri altında kalan alan (AUC) ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Karotis arterde plak oluşumu üzerinde anlamlı etkisi olabilecek risk faktörlerini belirlemek ve bu faktörlerin oluşturduğu risk artışını (OR) belirleyebilmek amacı ile adımsal gerilemeli Wald istatistiğini kullanan logistik regresyon modeli kuruldu. İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için MS-Excel 2003 ve SPSS for Win. Ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0.05$ anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel

Çalışma; alınan 99 hastanın 25 kadın (yaşları 32 ile 86 arasında değişen ve yaş ortancası 55.0 (ÇAG=19.5) yıl olan) ile 74 erkek (yaşları 31-87 arasında değişen, ortanca yaşları 51.5 (ÇAG=16.3) yıl) hasta alınmıştır.

Tablo 4.1.1. Hastaların radyoloji ve biyokimya sonuçları

Değişkenler	Min-Maks	Ortanca (ÇAG)	Ortalama±SS
Yaş	31.0 – 84.0	52,0(21,0)	52,8±13,1
PAPP-A	0.80 – 25.10	2.50 (1.38)	4,0±5,7
Kalsiyum skoru	0.0 – 677.0	15.5 (139.8)	83,6±146
İnt.-media – Sağ	0.48 – 0.89	0,64(0,18)	0,65±0,1
İnt.-media – Sol	0.51 – 0.86	0.62 (0.16)	0,65±0,1
Total Kolesterol	107.0 – 304.0		188.5 ± 53.3
HDL	28.0 – 78.0	46,0(20,0)	48,1±14,1
LDL	55.0 – 218.0		124.5 ± 40,6
Trigliserid	46.0 – 258.0	132,5(88,0)	135,5±57,2
Üre	12.0 – 65.0	25.5 (16.5)	29,2±13,0
Kreatinin	0.47 – 1.18	0.80 (0.34)	0,8±0,22
AST	9.0 – 41.0	19.5 (7.0)	20,5±7,1
ALT	10.0 – 60.0	21.5 (21.0)	26,8±14,2
GGT	11.0 – 81.0	24.0 (19.5)	28,6±15,6

Hastalarımızın 74'ü (%74,7) erkek iken 25'i (%25,3) kadındı. Karotis arterde plak oluşan hasta sayımız 43 (%43,4) ve plak oluşmayan hasta sayımız 56 (%56.6) olarak belirlendi. Hastalarımızın dağılımları Tablo 4.1.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.2. Hastalarımızın bazı özelliklerine göre dağılımı

Değişkenler	N	%
Cinsiyet		
Erkek	74	74,7
Kadın	25	25,3
Karotis Arterde Plak		
Yok	56	56,6
Var	43	43,4
Önceki KAH Hikayesi		
Yok	80	80,3
Medikal tedavi	5	5,1
Stent	9	9,1
By-pass	5	5,1
Tomografi Damar Tıkanıklığı		
Normal koroner arter	36	36,4
Hafif damar tıkanıklığı(<%50)	29	29,3
Orta damar tıkanıklığı(%51-70)	7	7,1
İleri damar tıkanıklığı(>%71)	27	27,3

Tablo 4.1.2. (Devam) Hastalarımızın bazı özelliklerine göre dağılımı

Değişkenler	N	%
Ailede KAH Hikayesi		
Yok	75	75,8
Var	24	24,2
Diyabet		
Yok	82	82,4
Var	17	17,2
Hipertansiyon		
Yok	60	60,6
Var	39	39,4
Sigara Kullanımı		
Yok	67	67,7
Var	32	32,3
Hiperlipidemi		
Yok	67	67,7
Var	32	32,3
Beta Bloker		
Yok	70	70,7
Var	29	29,3
Kalsiyum Kanal Bloker		
Yok	97	98,8
Var	2	2

Tablo 4.1.2. (Devam) Hastalarımızın bazı özelliklerine göre dağılımı

Değişkenler	N	%
ACE İnhibitörü veya ARB Kullanımı		
Yok	74	74,7
Var	25	25,3
Aspirin Kullanımı		
Yok	71	71,7
Var	28	28,3
Statin Kullanımı		
Yok	69	69,7
Var	30	30,3
KIMK Persentil		
<%25	62	62,6
%25-75	31	31,3
>%75	6	6,1

Hastalarımızın Framingham Risk skorları % 1 ile % 40 arasında değişirken, Framingham risk skoru ortancası 7.0 (ÇAG=8.0) olarak belirlendi. Euro risk skoru açısından bakıldığında ise hastalarımızın Euro risk skorları en az 0, en yüksek ise 14 olarak hesaplandı. Euro risk skoru ortancası 1.0 (ÇAG=3.0) şeklinde bulundu.

4.2. Karotis Arterde Plak Oluşumuna Göre Analizler

Hastalarımızın %43,4' ünde (n=43), erkek hastalarımızın %43,2' sinde (n=32) karotis arterde plak oluşumu gözlenirken bu oran kadın hastalarımızda %44,0 (n=11) olarak belirlenmiştir. Karotis arterde plak oluşumu üzerinde cinsiyetin anlamlı bir etkisi yoktur ($\chi^2=0.004$; $p=0.947$). Karotis arterde plak oluşan 43 hastamızın yaşları 38-87 aralığında değişirken yaş ortancası 59.0 (ÇAG=15.0) yıl olarak hesaplanmıştır. Karotis arterinde plak oluşmayan hastalarımızın yaşları ise 31-86 aralığında değişmektedir ve yaş ortancası 48.0 (ÇAG=12.0) yıldır. Karotis arterde plak oluşumuna göre hastalara ait radyoloji ve biyokimya sonuçları Tablo 4.2.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.2.1. Karotis arterde plak (KAP) varlığına göre radyoloji ve biyokimya sonuçları

Değişkenler	KAP (-)		KAP (+)		Test istatistiği
	Min-Maks	Ortanca (ÇAG) Ortalama±SS	Min-Maks	Ortanca (ÇAG) Ortalama±SS	P
Yaş	31-86	48.0 (12.0)	38-87	59.0 (15.0)	<0.001
PAPP-A	0.80-18.40	1.80 (0.90)	1.30-25.10	2.70 (1.35)	<0.001
Kalsiyum skoru	0.0-286.0	0.0 (0.0)	0.0-3100.0	57.0 (203.0)	<0.001
İnt.-media – Sağ	0.43-0.87	0.60 (0.13)	0.52-1.13	0.73 (0.19)	<0.001
İnt.-media – Sol	0.43-0.95	0.60 (0.11)	0.57-1.03	0.73 (0.19)	<0.001
Total Kolesterol	107-309	206.9±41.8	119-304	195.6±42.2	0.209
HDL	27.0-82.0	42.0 (13.5)	27.0-70.0	45.0 (16.0)	0.289
LDL	55.0-209.0	133.8±39.5	51.0-218.0	118.2±38.6	0.068
Trigliserid	46.0-449.0	135.5 (78.3)	18.0-1062.0	145.0 (93.0)	0.691
Üre	12.0-42.0	26.0 (8.9)	15.0-101.0	34.0 (15.8)	<0.001
Kreatinin	0.43-1.12	0.83 (0.20)	0.47-1.84	0.88 (0.35)	0.237
AST	12.0-46.0	20.0 (8.0)	9.0-35.0	20.0 (6.0)	0.805
ALT	10.0-70.0	21.0 (20.0)	10.0-57.0	27.0 (14.0)	0.801
GGT	11.0-81.0	27.0 (21.5)	13.0-58.0	23.5 (16.3)	0.790

ÇAG: Çeyreklikler arası genişlik

SS: standart sapma

Tablo 4.2.1. incelendiğinde KAP(+) hastaların KAP(-) hastalardan; yaş, PAPP-A, kalsiyum skoru, intima-media ortalaması (sağ ve sol) ile üre açısından istatistiksel olarak da anlamlı daha yüksek ortancalara sahip oldukları görülmektedir ($p<0.001$). Diğer taraftan;

total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, kreatinin, AST, ALT ve GGT değerleri KAP(+) ve KAP(-) hastalarda benzerdir (p>0.05).

Hastalarımızın önceki KAH hikayelerinin KAP'a göre dağılımları incelendi. Daha önce KAH öyküsü olmayan hastaların %67.5' inde (n=54) KAP(-) sonucu alınmıştır. Önceki KAH hikayesine göre KAP dağılımı Tablo 4.2.2' de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.2. Önceki KAH hikayesine göre KAP dağılımı

Önceki KAH hikayesi(n)	KAP (-)(n=56, %56,6)		KAP (+)(n=43, %43,4)	
	n	%	n	%
Yok(n=80)	54	67.5	26	32.5
Medikal tedavi(n=5)	1	20.0	4	80.0
Stent(n=9)	1	11,1	8	88.9
By-pass(n=5)	0	0.0	5	100.0

Tablo 4.2.2'ye göre; daha önce KAH hikayesi olmayan hastaların %67.5'inde (n=54) KAP(-) iken KAP (+)'lerin oranı %32.5 (n=26)' tir. Daha önce tedavi olmuş hastaların tamamı (n=5) KAH (+) olarak belirlenmiştir. Daha önce KAH hikayesi olmayan hastalarımızda KAP (+) görülme oranı diğer KAH hikayesine sahip hastalarda KAP (+) görülme oranından istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha düşüktür ($\chi^2=23.355$; p<0.001).

Tomografide gözlenen damar tıkanıklıklarının KAP' a göre dağılımları incelendi. Tomografi sonucunda normal koroner arter tanısı alan hastaların %91.7' sinde (n=33) KAP(-) iken KAP (+)' lerin oranı %8.3 (n=3)' tür. Hafif damar tıkanıklığı olan hastaların %44.8' i (n=13) KAP (+) iken ileri damar tıkanıklığı olan hastalarda KAP (+) oranı %88.9 (n=24) ile KAP (+) hastalar arasında en yüksek düzeydedir. Normal koroner artere sahip hastalarda KAP (+) görülme oranı diğer tomografide gözlenen damar tıkanıklıklarında KAP (+) görülme

oranından istatistiksel açıdan da anlamlı olarak daha düşüktür ($\chi^2=46.590$; $p<0.001$).

Tomografi damar tıkanıklığı sonuçlarına göre KAP dağılımı Tablo 4.2.3' de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.3. Tomografi damar tıkanıklığı sonuçlarına göre KAP dağılımı

Tomografi damar tıkanıklığı	KAP (-)(n=56, %56,6)		KAP (+)(n=43, %43,4)	
	N	%	N	%
Normal koroner arter(n=36)	33	91.7	3	8,3
Hafif damar tıkanıklığı (<%50)(n=29)	16	55.2	13	44.8
Orta damar tıkanıklığı (%51-70)(n=7)	4	57.1	3	42.9
İleri damar tıkanıklığı (>%71)(n=27)	3	11,1	24	88.9

Diyabet varlığına göre KAP dağılımları incelendi. Diyabet olan hastalarımızda KAP (+) görülme oranı diyabet olmayan hastalarda KAP (+) görülme oranının 2 katından fazladır ve bu farklılık istatistiksel olarak da farklıdır ($\chi^2=12.653$, $p<0.001$).

Hipertansiyon varlığına göre KAP dağılımları incelendi. Hipertansiyonu olan hastalarımızda KAP (+) görülme oranı hipertansiyonu olmayan hastalarda KAP (+) görülme oranının 2 katına yakındır ve bu farklılık istatistiksel olarak da farklıdır ($\chi^2=8.585$, $p=0.003$).

Sigara kullanımına göre KAP dağılımları incelendi. Sigara kullanmayan hastalarımızda KAP (-) görülme oranı sigara kullanan hastalarda KAP (-) görülme oranından az da olsa daha yüksektir (sırasıyla %58.2 ve %53.1) ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=0.228$, $p=0.633$).

Hiperlipidemi varlığına göre KAP dağılımlarına bakıldı. Hiperlipidemi var olan hastalarımızda KAP (+) görülme oranı hiperlipidemi olmayan hastalarda KAP (+) görülme oranından daha yüksektir (sırasıyla %50.0 ve %40.3) ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=0.830$, $p=0.362$).

Tablo 4.2.4. Bazı gruplara göre KAP dağılımı

Değişkenler	KAP(-)		KAP(+)		p
	n	%	n	%	
Ailede KAH hikayesi					
YOK	42	56	33	44	0,841
VAR	14	58,3	41,7	24	
Diyabet					
YOK	53	64,6	29	35,4	<0,001
VAR	3	17,6	14	82,4	
Hipertansiyon					
YOK	41	68,3	19	31,7	0,003
VAR	15	38,5	24	61,5	
Sigara					
YOK	39	58,2	28	41,8	0,633
VAR	17	53,1	15	46,9	
Hiperlipidemi					
YOK	40	59,7	27	40,3	0,362
VAR	16	50	16	50	
B-Bloker Alımı					
YOK	50	71,4	20	28,6	<0,001
VAR	6	20,7	23	79,3	
Kalsiyum kanal bloker alımı					
YOK	55	56,7	42	43,3	0,851
VAR	1	50	1	50	
ACE inhibitörü veya ARB kullanımına göre					
YOK	50	67,6	24	32,4	<0,001
VAR	6	24	19	76	
ASA kullanımına göre					
YOK	51	71,8	20	28,2	<0,001
VAR	5	17,9	23	82,1	

KIMK persentillere göre KAP dağılımları da çapraz tablo ile araştırıldı. KIMK persentil sınıflaması <%25 olan hastalarımızda KAP(+) oranı %30.6 iken %25-%75 aralığındaki

hastalarımızda %61.3 ve >%75 olan hastalarımızda ise %83.3 olarak belirlenmiştir. KIMK persentil sınıflamasına göre KAP oranları istatistiksel olarak anlamlı miktarda farklıdır ($\chi^2=12.331$, $p=0.002$). Farklılığın hangi sınıftan kaynaklandığı araştırıldığında; <%25 grubu ile %25-%75 grubu arasındaki farklılığın ($\chi^2=8.032$, $p=0.005$) ve <%25 ile >%75 grupları arasındaki farklılığın da ($\chi^2=6.478$, $p=0.011$) anlamlı olduğu görüldü. KIMK persentil %25–%75 grubu ile >%75 grubu arasındaki farklılığın ise anlamlı olmadığı ($\chi^2=1.185$, $p=0.276$) bulundu. KIMK persentillere göre KAP dağılımı Tablo 4.2.5'tedir.

Tablo 4.2.5. KIMK persentillere göre KAP dağılımı

KIMK Persentil	KAP (-)(n=56, %56,6)		KAP (+)(n=43, %43,4)	
	N	%	n	%
<%25(n=62)	43	69.4	19	30,6
%25 -%75 (n=31)	12	38.7	19	61.3
>%75(n=6)	1	16,7	5	83.3

Karotis arterde plak oluşumu olmayan hastalarımızın Framingham risk skoru %1 ile %40 arasında değişmekteydi. Bu hastalarımızın Euro Skore risk skorları ise 0 – 14 aralığındaydı. KAP (+) hastalarımızın Framingham risk skoru ortancaları KAH (-) hastalarımızdan anlamlı miktarda daha yüksektir ($Z=3.828$; $p<0.001$). Benzer şekilde Euro risk skoru ortancası da KAP(+) hastalarda KAH(-) hastalardan anlamlı miktarda daha yüksektir ($Z=3.389$; $p=0.001$)

4.3. Statin Kullanımına Göre Analizler

Hastalarımızın %30.3'ünde(n=30), erkek hastalarımızın %29.7'sinde (n=22) statin kullanımı vardır, bu oran kadın hastalarımızda %32.0 (n=8) olarak belirlenmiştir. Statin kullanımı oranı

her iki cinsiyette benzerdir ($\chi^2=0.046$; $p=0.831$). Statin kullanan 30 hastamızın yaşları 38–87 aralığında değişirken yaş ortancası 60.0 (ÇAG=21.5) yıl olarak hesaplamıştır. Statin kullanmayan hastalarımızın yaşları ise 31-86 aralığında değişmektedir ve yaş ortancası 50.0 (ÇAG=15.0) yıldır. Statin kullanımına göre hastalara ait radyoloji ve biyokimya sonuçları Tablo 4.3.1' de sunulmuştur.

Tablo 4.3.1. Statin kullanımına göre radyoloji ve biyokimya sonuçları

Değişkenler	Statin Kullanımı				P
	YOK		VAR		
	Ortanca (ÇAG)		Ortanca (ÇAG)		
	Min-Maks	Ortalama±SS	Min-Maks	Ortalama±SS	
Yaş	31.0–86.0	50.0 (15.0)	38.0–87.0	60.0 (21.5)	0,003
PAPP-A	0.80–18.40	2.00 (1.50)	1.60–25.10	2.60 (6.50)	<0,001
Kalsiyum skoru	0.0–677.0	0.0 (133.0)	0.0–286.0	53.0 (190.5)	<0,001
İnt.-media – Sağ	0.48–0.89	0.61 (0.12)	0.52–0.84	0.72 (0.23)	0,02
İnt.-media – Sol	0.51–0.86	0.60 (0.08)	0.57–0.82	0.72 (0.18)	0,003
Total Kolesterol	107.0–304.0	205.9±38.5	151.0–256.0	191.9±49.4	0,151
HDL	28.0–78.0	44.0 (20.0)	32.0–67.0	46.0 (24.5)	0,11
LDL	55.0–218.0	133.2±36.5	57.0–167.0	112.4±43.5	0,025
Trigliserid	46.0–255.0	125.0 (85.0)	97.0–258.0	175.0 (101.5)	0,476
Üre	12.0–65.0	25.0 (14.0)	15.0–54.0	26.0 (25.5)	0,043
Kreatinin	0.47–1.18	0.74 (0.37)	0.53–1.08	0.90 (0.23)	0,017
AST	9.0–35.0	18.0 (6.0)	14.0–41.0	21.0 (6.5)	0,316
ALT	10.0–57.0	19.0 (19.0)	12.0–60.0	28.0 (22.0)	0,645
GGT	11.0–47.0	21.0 (22.0)	17.0–81.0	30.0 (24.5)	0,278

ÇAG: Çeyreklikler arası genişlik

SS: standart sapma

Tablo 4.3.1. incelendiğinde statin kullanan hastaların statin kullanmayan hastalardan; yaş, PAPP-A, kalsiyum skoru, intema-media kalınlığı ortalaması (sağ ve sol), üre ve kreatinin açısından istatistiksel olarak da anlamlı daha yüksek ortancalara sahip oldukları görülmektedir ($p<0.05$). Statin kullanmayan hastaların LDL kolesterol ortalamaları statin kullanan hastalardan daha yüksektir ($t=2.286$; $p=0.025$). Diğer taraftan; total kolesterol, HDL,

trigliserid, AST, ALT ve GGT değerleri statin kullanan ve kullanmayan hastalarda istatistiksel olarak farklıdır (p>0.05).

Hastalarımızın önceki KAH hikayelerinin statin kullanımına göre dağılımları incelendi. Daha önce KAH öyküsü olmayan hastaların %82.5' inde (n=66) statin kullanımı olmadığı görülmüştür. Önceki KAH hikayesine göre statin kullanımı Tablo 4.3.2' de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.2. Önceki KAH hikayesine göre statin kullanımı

Önceki KAH hikayesi(n)	Statin Kullanımı			
	YOK(n=69, %69,7)		VAR(n=30, %30,3)	
	n	%	n	%
Yok(n=80)	66	82.5	14	17,5
Medical tedavi(n=5)	1	20.0	4	80.0
Stent(n=9)	1	11,1	8	88.9
By-pass(n=5)	1	20.0	4	80.0

Tablo 4.3.2' ye göre; daha önce KAH hikayesi olmayan hastaların %17.5'inde (n=14) statin kullanılmaktadır. Daha önce medikal tedaviyle izlenmiş hastaların %80' inde (n=4) statin kullanılmaktadır. Daha önce KAH hikayesi olmayan hastalarımızda statin kullanıma oranı diğer KAH hikayesine sahip hastalarda statin kullanıma oranından istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha düşüktür ($\chi^2=30.972$; p<0.001).

Tomografide gözlenen damar tıkanıklıklarının Statin kullanımına göre dağılımları incelendi. Tomografi sonucunda normal koroner arter hastalığı tanısı alan hastaların %86.1' inde (n=31) statin kullanımı yokken, statin kullananların oranı %13.9 (n=5)' dur. Hafif damar tıkanıklığı olan hastaların %17.2' sinde (n=5) statin kullanımı varken, ileri damar tıkanıklığı olan hastalarda statin kullanım oranı %66.7 (n=18) ile statin kullanımı olan hastalar arasında en yüksek düzeydedir. İleri damar tıkanıklığına sahip hastalarda statin kullanım oranı diğer tomografide gözlenen damar tıkanıklıklarında statin kullanım oranından istatistiksel olarak da

anlamli miktarda daha yuaksektir ($\chi^2=23.034$; $p<0.001$). Tomografi damar tikanikliği sonuqları göre statin kullanımı Tablo 4.3.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.3. Tomografi damar tikanikliği sonuqlarına göre statin kullanımı

Tomografi damar tikanikliği	Statin Kullanımı			
	YOK(n=69, %69,7)		VAR(n=30, %30,3)	
	n	%	N	%
Normal koroner arter (n=36)	31	86.1	5	13,9
Hafif damar tikanikliği (<%50 stenoz)(n=29)	24	82.8	5	17,2
Orta damar tikanikliği (%51-70 stenoz)(n=7)	5	71.4	2	28,6
İleri damar tikanikliği (>%71 stenoz)(n=27)	9	33.3	18	66.7

KIMK persentillere göre statin kullanımı da çapraz tablo ile araştırıldı. KIMK persentil sınıflaması <%25 olan hastalarımızda statin kullanım oranı %21.0 iken %25-%75 aralığındaki hastalarımızda %48.4 ve >%75 olan hastalarımızda ise %33.3 olarak belirlenmiştir. KIMK persentil sınıflamasına göre statin kullanım oranları istatistiksel olarak anlamli miktarda farklıdır ($\chi^2=7.197$, $p=0.027$). Farklılığın hangi sınıftan kaynaklandığı araştırıldığında; <%25 grubu ile %25-%75 grubu arasındaki farklılığın ($\chi^2=7.384$, $p=0.007$) anlamli olduğu görüldü. <%25 ile >%75 ve %25-%75 grubu ile >%75 grupları arasındaki farklılığın ise anlamli olmadığı (sırasıyla $\chi^2=0.468$, $p=0.494$ ve $\chi^2=0.445$, $p=0.505$) bulundu. KIMK persentillere göre statin kullanım oranları Tablo 4.2.4’tedir.

Tablo 4.3.4. KIMK persentillere göre statin kullanımı

KIMK Persentil	Statin Kullanımı			
	YOK(n=69, %69,7)		VAR(n=30, %30,3)	
	n	%	n	%
<%25(n=62)	49	79.0	13	21.0
%25 – %75 (n=31)	16	51.6	15	48.4
>%75(n=6)	4	66.7	2	33.3

Statin kullanmayan hastalarımızın Framingham risk skoru %1 ile %27 arasında değişmekteydi. Bu hastalarımızın Euro Skore risk skorları ise 0.0 – 9.0 aralığındaydı. Statin kullanan hastalarımızın Framingham risk skoru ortancaları statin kullanmayan hastalarımızdan daha yüksek olmasına karşın aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (Z=1.682; p=0.093). Euro risk skoru ortancası ise statin kullanan hastalarda statin kullanmayan hastalardan anlamlı miktarda daha yüksektir (Z=2.059; p=0.039).

KAH tanısı olmayan 77 hastanın PAPP-A, KKS ve intima-media kalınlıkları (sağ ve sol) belirlendi ve statin kullanımına göre değerlendirildi (Tablo 4.3.15). KAH tanısı olmayan ve statin kullanan 13 hastanın PAPP-A ortancası statin kullanan 64 hastanın PAPP-A ortancasından istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksektir (Z=2.015; p=0.044). KKS ve KIMK ortancaları statin kullanımına göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 4.3.5. KAH hikayesi olmayanlarda statin kullanımına göre PAPP-A, Kalsiyum Skoru ve KIMK sonuçları

Değişkenler	Statin				Test istatistiği
	YOK		VAR		p
	Min-Maks	Ortanca (ÇAG)	Min-Maks	Ortanca (ÇAG)	
PAPP-A	0.80-18.40	1.85 (1.08)	1.50-25.10	2.50 (4.25)	0,044
Kalsiyum skoru	0.00-677.00	0.00 (28.50)	0.00-286.00	0.00 (124.50)	0,241
İnt.-media – Sağ	0.48-1.13	0.61 (0.17)	0.51-0.84	0.72 (0.24)	0,376
İnt.-media – Sol	0.51-1.0	0.61 (0.16)	0.54-0.82	0.73 (0.19)	0,18

4.4. Kronik Hastalıklar ve Kullanılan Maddelere Göre PAPP-A, KKS ve KIMK

Hastalarımızda DM varlığına göre PAPP-A, koroner kalsiyum skoru ve KIMK değerleri araştırıldı. DM olmayan hastalarımızda PAPP-A ortancası 2.00 (ÇAG=1.10) iken DM olan hastalarımızda PAPP-A ortancası 2.75 (ÇAG=5.90) olarak belirlendi (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1. DM' ye göre PAPP-A, kalsiyum skoru ve KIMK sonuçları

Değişkenler	DM				Test istatistiği
	YOK		VAR		
	Min-Maks	Ortanca (ÇAG)	Min-Maks	Ortanca (ÇAG)	p
PAPP-A	0.80-25.10	2.00 (1.10)	1.00-24.00	2.75 (5.90)	0,033
Kalsiyum skoru	0.0-889.0	0.0 (50.8)	0.0-3100.0	111.0 (221.3)	<0,001
İnt.-media – Sağ	0.48-1.13	0.62 (0.17)	0.52-1.01	0.74 (0.16)	0,001
İnt.-media – Sol	0.51-1.03	0.61 (0.16)	0.60-0.86	0.74 (0.14)	<0,001

Tablo 4.4.1'e göre; DM olan hastaların PAPP-A, kalsiyum skoru ve KIMK ortancaları DM olmayan hastalarımızdan istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksektir ($p<0.05$). Benzer şekilde DM (+) hastaların Framingham ($Z=3.930$; $p<0.001$) ve Euro ($Z=2.824$; $p=0.005$) risk skoru ortancaları DM (-) hastalardan anlamlı miktarda daha yüksektir.

DM varlığına göre; total ve HDL, LDL kolesterol, trigiliserit, üre, kreatin, AST, ALT ve GGT ortancaları istatistiksel olarak farksızdır ($p>0.05$).

DM (+) hastalarda tomografi sonuçları DM (-) hastalara göre daha yüksek oranda damar tıkanıklığı göstermektedir ($\chi^2=9.338$; $p=0.025$). Beklendiği gibi DM (+) hastalarımızda HT (+) görülme oranı DM (-) hastalarımızda HT (+) görülme oranından daha yüksektir ($\chi^2=5.508$; $p=0.019$). ACE inhibitörü veya ARB kullanım oranı DM (+) hastalarda anlamlı miktarda daha yüksektir ($\chi^2=8.336$; $p=0.004$). Diğer tüm radyoloji ve biyokimya parametreleri ile ilaç kullanım oranları DM(+) ve DM(-) hastalarda benzerdir.

Hastalarımızda HT varlığına göre de PAPP-A, koroner kalsiyum skoru ve KIMK değerleri araştırıldı. HT olmayan hastalarımızda KKS ortancası 0.0 (ÇAG=39.8) iken HT olan hastalarımızda KKS ortancası 31.5 (ÇAG=194.0) olarak belirlendi (Tablo 4.4.2).

Tablo 4.4.2. HT'ye göre PAPP-A, KKS ve KIMK sonuçları

Değişkenler	HT				Test istatistiği
	YOK		VAR		p
	Min-Maks	Ortanca (ÇAG)	Min-Maks	Ortanca (ÇAG)	
PAPP-A	0.80-18.40	1.85 (1.03)	1.00-25.10	2.50 (1.98)	0.004
Kalsiyum skoru	0.0-341.0	0.0 (39.8)	0.0-3100.0	31.5 (194.0)	<0.001
İnt.-media – Sağ	0.48-1.13	0.61 (0.19)	0.52-0.89	0.70 (0.13)	0.003
İnt.-media – Sol	51.0-1.00	0.60 (0.17)	0.54-1.03	0.72 (0.12)	<0.001

Tablo 4.4.2'ye göre; HT (+) hastaların PAPP-A, kalsiyum skoru ve KIMK ortancaları HT (-) hastalarımızdan istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksektir. Benzer şekilde HT (+) hastaların Framingham ve Euro risk skorları da HT (-) hastalardan daha büyüktür (sırasıyla Z=4.436; p<0.001 ve Z=3.942; p<0.001).

HT varlığına göre; total ve HDL, LDL kolesterol, trigliserit, üre, kreatinin, AST, ALT ve GGT ortancaları istatistiksel olarak farksızdır (p>0.05).

HT (+) hastalarda karotis arterde daha yüksek oranla plak görülmektedir ($\chi^2=8.585$; p=0.003). HT (+) hastalarda tomografide daha yüksek düzeyde damar tıkanıklığı bulgusu vardır ($\chi^2=17.222$; p=0.001). HT(+) hastalarda HT (-) hastalarından 2 katından fazla beta bloker varlığı bulunmuştur ($\chi^2=15.022$; p<0.001). HT (+) hastalarda ACE inhibitörü veya ARB kullanım oranı da HT(-) hastalardan çok daha yüksektir ($\chi^2=44.887$; p<0.001). Aspirin kullanımı da HT(+) hastalarda HT (-) hastalardan en az 2 kat daha yüksektir ($\chi^2=13.248$; p<0.001). Daha önce (Bölüm 4.3'te) de belirtildiği gibi HT (+) hastalarda statin kullanımı HT(-) hastalara göre çok daha yüksektir ($\chi^2=13.410$; p<0.001). Diğer tüm radyoloji ve biyokimya parametreleri ile madde kullanım oranları HT(+) ve HT(-) hastalarda benzerdir.

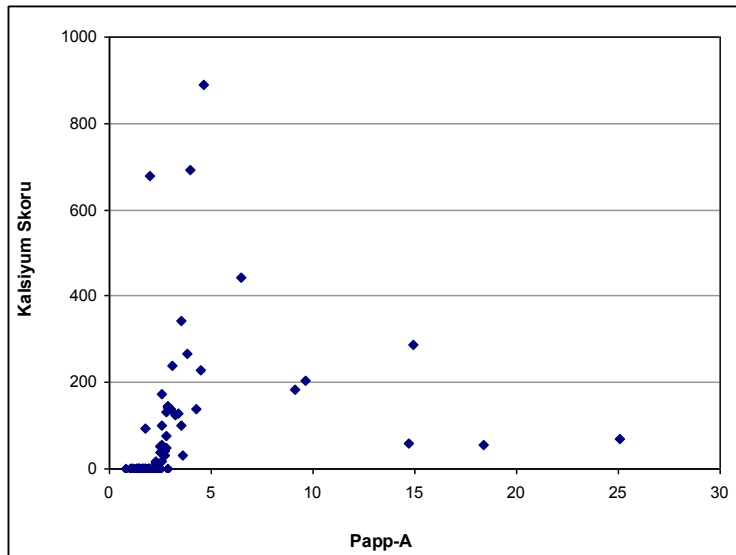
KAH'a göre PAPP-A, KKS ve KIMK (Sağ ve Sol) belirlendi ve değerlendirildi (Tablo 4.4.3). KAH pozitif hastaların PAPP-A, KKS ve KIMK (sol) ortancaları KAH negatif hastalardan anlamlı miktarda daha yüksektir ($p<0.05$). KIMK (sağ) ortancası KAH pozitif hastalarda KAH negatif hastalardan sınırdan anlamlı fazlalık göstermektedir ($Z=1.937$; $p=0.053$).

Tablo 4.4.3. KAH'a göre PAPP-A, Kalsiyum Skoru ve KIMK sonuçları

Değişkenler	KAH				Test istatistiği
	YOK		VAR		P
	Min-Maks	Ortanca (ÇAG)	Min-Maks	Ortanca (ÇAG)	
PAPP-A	0.80-25.10	1.90 (1.10)	1.30-24.00	2.80 (1.90)	0,001
Kalsiyum skoru	0.00-677.00	0.00 (44.50)	0.00-3100.00	123.00 (239.00)	<0,001
İnt.-media – Sağ	0.48-1.13	0.62 (0.18)	0.52-0.89	0.70 (0.14)	0,053
İnt.-media – Sol	0.51-1.00	0.61 (0.17)	0.57-1.03	0.71 (0.19)	0,013

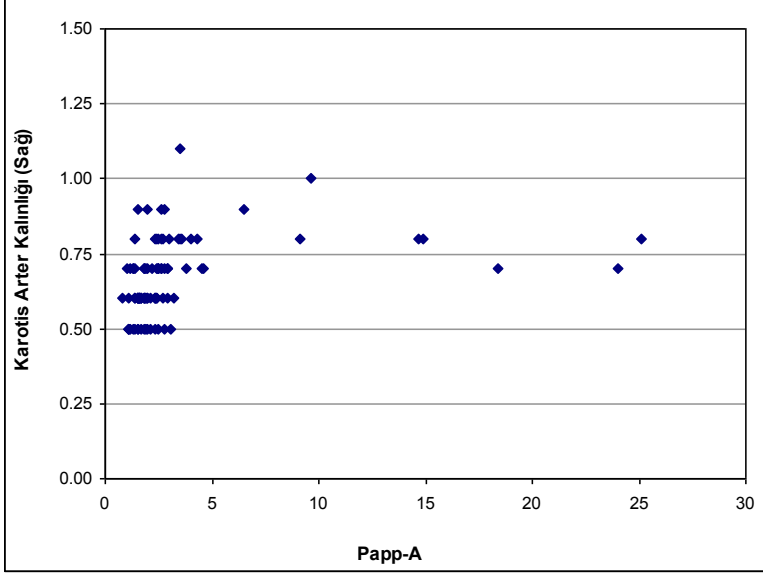
4.5. PAPP-A, Kalsiyum Skoru ve KIMK Arasındaki İlişkiler

PAPP-A, Kalsiyum Skoru ve KIMK arasındaki korelasyonlar incelendi (Kalsiyum skorundaki aykırı değer olan 3100 değerlendirme dışında bırakılmıştır). PAPP-A ile Kalsiyum skoru arasında doğrusal yönde, kuvvetli ($\rho=0.805$; $p<0.001$) bir ilişki vardır (Şekil 4.5.1).

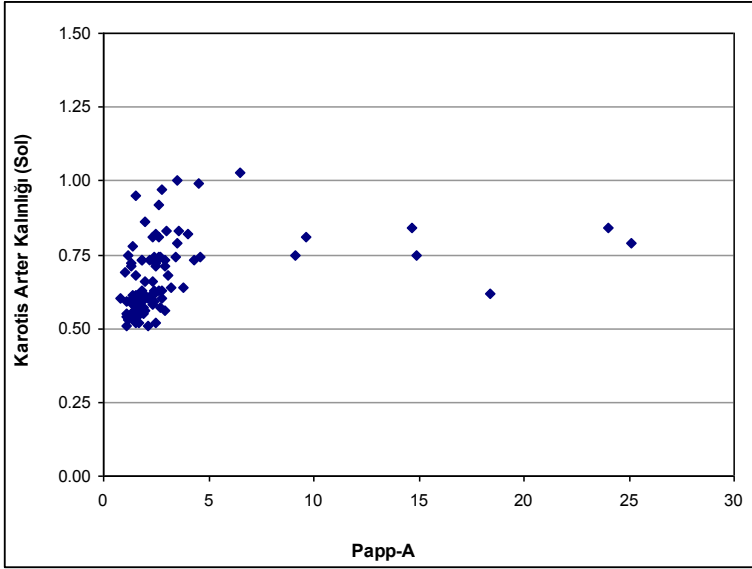


Şekil 4.5.1. PAPP-A ile kalsiyum skoru arasındaki korelasyonlar ($\rho=0.805$; $p<0.001$)

PAPP-A ile KIMK sağ ($\rho=0.532$; $p<0.001$) ve KIMK sol ($\rho=0.568$; $p<0.001$) arasında da doğrusal yönde ve orta kuvvette bir ilişki gözlenmiştir (sırasıyla Şekil 4.5.2 ve 4.5.3).

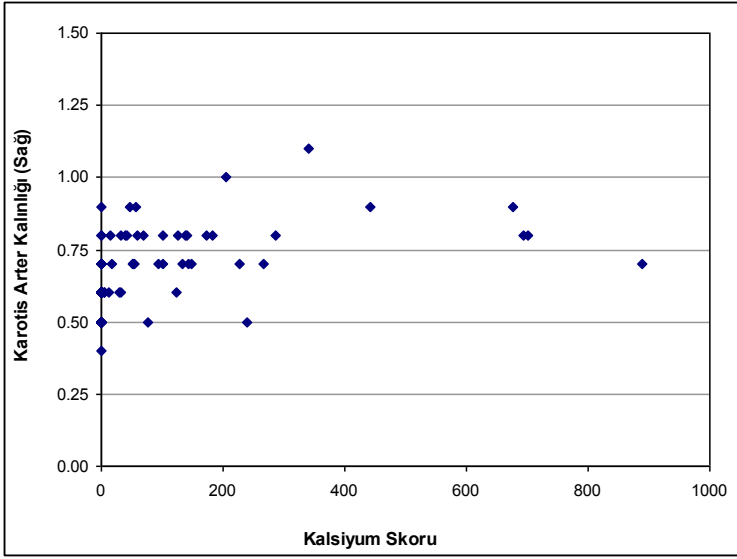


Şekil 4.5.2. PAPP-A ile sağ KIMK arasındaki ilişki ($\rho=0.532$; $p<0.001$)

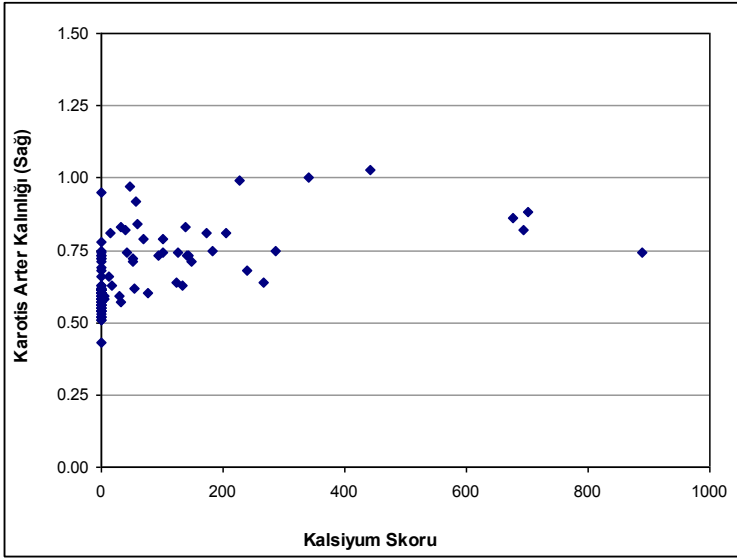


Şekil 4.5.3. PAPP-A ile sol KIMK arasındaki ilişki ($\rho=0.568$; $p<0.001$)

Kalsiyum skoru ile KIMK sağ ($\rho=0.616$; $p<0.001$) ve KIMK sol ($\rho=0.676$; $p<0.001$) arasında da doğrusal yönde ve kuvvetli bir ilişki vardır (sırasıyla Şekil 4.5.4 ve 4.5.6).



Şekil 4.5.4. Kalsiyum skoru ile sağ KIMK arasındaki ilişki ($\rho=0.616$; $p<0.001$)



Şekil 4.5.5. Kalsiyum skoru ile sol KIMK arasındaki ilişki ($\rho=0.676$; $p<0.001$)

4.6. Karotis Arterde Plak Oluşumu Üzerinde Etkili Risk Faktörleri

Karotis arterde plak oluşumu üzerinde risk faktörü olarak etkili olabileceği düşünülen DM, HT, sigara kullanımı, hiperlipidemi ve ailede KAH öyküsü faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olup olmadığı logistik regresyon yöntemi ile incelendi. Logistik regresyon

analizinde bağımlı değişken olarak karotis arterde plak oluşumu alınırken, bağımsız değişkenler olarak risk faktörleri ve ikili etkileşimleri (DM*HT, DM* Sigara, DM*Hiperlipidemi vb) kullanıldı. Tüm risk faktörlerinde referans grup olarak etkenin olmadığı (DM olmayan, HT olmayan, Sigara kullanmayan vb) alınarak etkenin varlığının getirdiği risk artışı (OR) ve bu artışın %95 güven aralıkları belirlendi.

Kurulan logistik regresyon modeli toplam 14 adımda sonuca ulaşmıştır. İlk adımda tüm faktörler ve ikili etkileşimleri modelde yer alırken uygulanan geriye doğru adımsal budamalı Wald (Backward Stepwise: Wald) istatistiği yöntemi sonunda 14. adımda modelde sadece DM ve HT'nin anlamlı etkisinin olduğu görüldü. Logistik regresyon sonuçları Tablo 4.6.1' de gösterilmiştir.

Tablo 4.6.1. Karotis arterde plak oluşumu üzerinde anlamlı risk faktörleri

Etkenler	B	Wald	Sig.	OR	OR için %95 Güven Aralığı	
					Alt	Üst
DM (+)	1.938	7.828	0.005	6.944	1.787	26.987
HT (+)	1.033	5.145	0.023	2.810	1.151	6.860
Sabit katsayı	-0.986	10.921	0.001	0.373		

Tablo 4.6.1 incelediğinde görülebileceği gibi, DM olan hastalarda karotis arterde plak oluşumu riski DM olmayan hastalara göre OR=6.944 kat daha yüksektir. Bu risk artışı %95 olasılıkla en az 1.787, en çok 26.987 kat daha fazla olabilecektir (p=0.005). Benzer şekilde HT olan hastalarda karotis arterde plak oluşumu riski HT olmayan hastalara göre OR=2.810 kat daha fazladır. Bu risk artışı %95 olasılıkla en az 1.151, en fazla 6.860 kat daha yüksek olabilecektir (p=0.023). Karotis arterde plak oluşumu üzerinde etkili olabileceği düşünülen diğer risk faktörlerinin hiçbirinin anlamlı bir risk artışı yada azalışı oluşturmadığı bulundu (p>0.05).

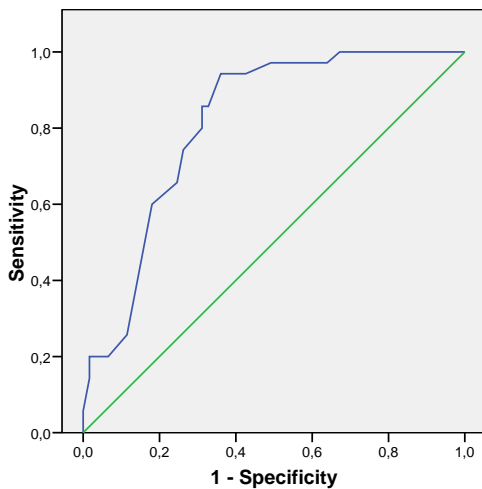
4.7. PAPP-A, KKS ve KIMK' nın Seçicilik ve Duyarlılığı

Tomografi sonuçlarına göre damar tıkanıkları daha önce;

- 1-Normal koroner arter,
- 2-Hafif düzeyde damar tıkanıklığı (<%50),
- 3-Orta düzeyde damar tıkanıklığı (%51 – %70),
- 4-İleri düzeyde damar tıkanıklığı (>%71)

olarak sınıflandırılmıştı. PAPP-A, KKS ve KIMK seçicilik ve duyarlılık değerlerini hesaplayabilmek ve bu değerlere ulaşmak için kullanılacak kesim noktalarını belirleyebilmek için tomografi sonuçlarına göre damar tıkanıkları yeniden kodlandı: 1-Normal, 2-Tıkanıklık var. Yapılan bu yeni kodlama kullanılarak PAPP-A, Kalsiyum skoru ve KIMK seçicilik ve duyarlılık değerleri belirlenmeye çalışıldı.

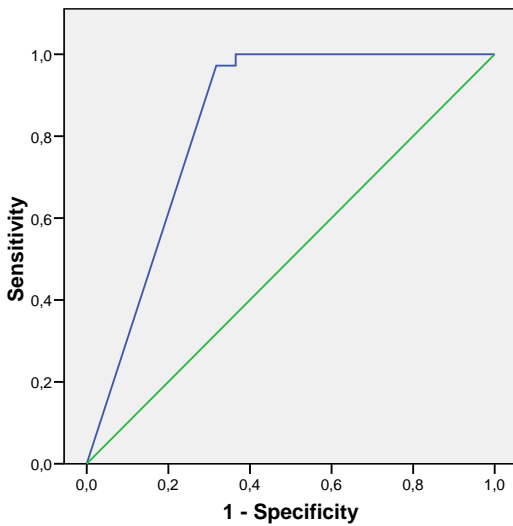
PAPP-A değerlerini kullanılarak damar tıkanıklığı tomografi sonuçlarını (normal, tıkalı) belirlemeye çalışırsak, ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan $AUC=0.813$ (%95 güven aralıkları: 0.729 – 0.897) olacaktır ve eğri altında kalan alan 0.50'den istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksektir ($p<0.001$) (Şekil 4.7.1).



Şekil 4.7.1. PAPP-A için duyarlılık ve 1-seçicilik ROC eğrisi

PAPP-A için damar tıkanıklığı tomografi sonucunu kestirmede kullanılacak en uygun değer (cut-off point) 2.35 olarak belirlenmiştir. PAPP-A'nın 2.35'in üzerine çıkması damar tıkanıklığını gösterirken 2.35'ten düşük olması ise normal damar yapısına işaret etmektedir. PAPP-A için kesim noktası 2.35 olarak alındığında duyarlılık %94.3 iken seçicilik ise %63.9 olarak belirlenmiştir.

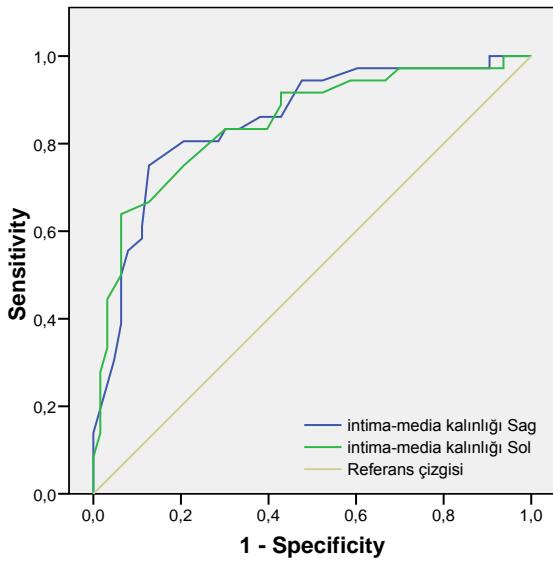
Kalsiyum skorunu kullanılarak damar tıkanıklığı tomografi sonuçlarını (normal, tıkalı) belirlemeye çalışırsak, ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan $AUC=0.836$ (%95 güven aralıkları: 0.758 – 0.913) olacaktır ve eğri altında kalan alan 0.50'den istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksektir ($p<0.001$) (Şekil 4.7.2).



Şekil 4.7.2. Kalsiyum skoru için duyarlılık ve 1-seçicilik ROC eğrisi

Kalsiyum skoru için damar tıkanıklığı tomografi sonucunu kestirmede kullanılacak en uygun değer (cut-off point) 0.40 olarak belirlenmiştir. Kalsiyum skorunun 0.40'ın üzerine çıkması damar tıkanıklığını gösterirken 0.40'tan düşük olması ise normal damar yapısına işaret etmektedir. Kalsiyum skoru için kesim noktası 0.40 olarak alındığında duyarlılık %97.2 ile süperior düzeylere çıkarken seçicilik %68.3 olarak belirlenmiştir.

Karotis intima-media kalınlığını (sağ, sol) kullanılarak damar tıkanıklığı tomografi sonuçlarını (normal, tıkalı) belirlemeye çalışırsak, ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan KIMK sağ için AUC=0.852 (%95 güven aralıkları: 0.773 – 0.932) iken KIMK sol için ise AUC=0.848 (%95 güven aralıkları: 0.766 – 0.931) olacaktır. KIMK sağ ve sol için eğri altında kalan alan 0.50'den istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksektir ($p<0.001$) (Şekil 4.7.3).



Şekil 4.7.3. Karotis arter kalınlığı (sağ-sol) için duyarlılık ve 1-seçicilik ROC eğrisi

Karotis arter kalınlığı için damar tıkanıklığı tomografi sonucunu kestirmede kullanılacak en uygun değer (cut-off point) 0.60 olarak belirlenmiştir. Karotis arter kalınlığı değerinin 0.60'ın üzerine çıkması damar tıkanıklığını gösterirken 0.60'dan düşük olması ise normal damar yapısına işaret etmektedir. Karotis arter kalınlığı için kesim noktası olarak 0.60 alındığında sağ ölçümler için duyarlılık %75.0 ve seçicilik %87.3 iken sol ölçümler için ise duyarlılık=%75.0 ve seçicilik=%79.4 olacaktır.

5.TARTIŞMA

Ateroskleroz genetik olarak hassas bireylerde inflamatuvar olaylar ve mekanik kuvvetlerin etkisi ile oluşmakla birlikte bazı tanımlanmış risk faktörleri ile süreç daha hızlı olmakta ve daha ileri aşamaya ulaşmaktadır. Aterojenik lipoproteinlerin arteriyal intimada birikiminin bir takım hücrel reaksiyonlara neden olduğu ile ilgili kanıtlar mevcuttur. Lipoprotein birikimi arttıkça lezyon boyutu ve kompleks yapısı artar(5).

İnsan arterlerinde invaziv olmayan görüntüleme tetkikleri prelinik ateroskleroza saptayabilir ve monitörize edebilir. Bu tetkiklerden edinilen bilgilerin önceki bilgilere eklenmesi kardiyovasküler hastalık gelişme riski hakkında bize yeni bakış açıları sunabilir. Ayrıca invaziv olmayan tetkikler uygulanan tedavinin aterosklerotik plakta yaptığı değişim hakkında da bilgi verebilir(80). Sublinik aterosklerozun tespitinde bu nedenle KIMK, KKS kullanılabilirliği gündeme gelmiş ve bunlarla ilgili çalışmalar yapılmıştır. PAPP-A' nın kullanımı ile ilgili sonuçlar ise tartışmalıdır ve henüz klinik kullanımda yeri yoktur.

Günlük pratikte karotis USG' si karotid arterde tıkanıklık yapan lezyon araştırılmasında kullanılmaktadır. Ateroskleroz riskinin değerlendirilmesi açısından B- mod USG ile KIMK ölçülmesi Amerika Kalp Birliği (AHA) tarafından onaylanmıştır(81). NECP de KAH risk değerlendirilmesi için diğer KAH risk belirteçlerine ek olarak KIMK' nın kullanılabileceğini belirtmiştir. American Heart Association's Prevention Conference V KAH riskinin daha ileri değerlendirilmesinde KIMK' nın kullanılmasını önermektedir(81). SHAPE Task Force da geleneksel risk faktörlerine ek olarak sublinik ateroskleroz araştırılmasında KIMK kullanılmasını önermektedir(109). Yapılan çalışmalarda USG ölçümlerinin histolojik ölçümlerle yakından korelasyon gösterdiği izlenmiştir(84, 85). Karotis intima-media kalınlığı

taramasının aterosklerotik yükü ve KAH riskini araştırmak açısından güvenilir, invaziv olmayan ve tekrarlanabilirliği olan bir işlem olduğu gösterilmiştir(86). Pratik uygulamada karotis USG' si karotis arterinde tıkanıklık yapan lezyonun araştırılmasında kullanılmaktadır. Ancak tıkayıcı lezyon saptanması ilerlemiş aterosklerozun göstergesidir. Aterosklerozun erken aşamalarının araştırılmasında ise lümen darlığından ziyade karotis arterin duvar kalınlığı ve tıkayıcı olmayan plak araştırılmalıdır(86).

Yapılan alışmalarda KIMK' nın MI, inme, KVH ve ölüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(88, 89). Yüksek KIMK ile koroner anjiyografide önemli darlık saptanması arasında ilişki izlenmiştir(91). KIMK KVH risk faktörleri, KVH prevalansı ve KVH insidansı ile ilişkili bulunmuştur(96, 97). KIMK' daki artış risk faktörlerine yönelik yapılan girişimler ile yavaşlatılabilir, hatta geri çevrilebilir ve bunun gelecekteki KVH olaylarındaki azalma ile de ilişkili olduğu izlenmiştir(100). Bu nedenlerle KIMK' nın aterosklerozu gösteren bir belirteç olarak kullanılması desteklenmiştir(86). Karotis plağının da KVH riski belirlemede değerli olduğu ve hatta KIMK' dan daha fazla pozitif prediktif değer taşıdığı izlenmiştir(86, 92, 93). Karotid plağın artmış KIMK' dan daha fazla MI, anjina, SVO ve PAH riskini gösterdiği bulunmuştur(117). Aterosklerozun sistemik bir hastalık olması nedeni ile karotis arterde plak gelişimi koroner arterlerde de aterosklerotik hastalık riski taşımaktadır.

Çalışmamızda KAP oluşumu üzerine ateroskleroz risk faktörlerinin birlikte etkisi incelendiğinde sadece hipertansiyon ve diyabet varlığının KAP riskini artırdığı izlenmiş olup diğer faktörlerin etkisi izlenmemiştir.

Kadınlarda erkeklere göre daha düşük oranda aterosklerozun görülmesi beklenmekle birlikte(216) bizim alışmamızda KAP varlığı cinsiyet açısından farklılık göstermemiştir. Bu durumun nedeni çalışmaya katılan bayan hastaların yaşlarının ileri olması nedeni ile olabilir.

Çalışmalarda kadınlar ile erkekler arasındaki koroner arter hastalığı insidansındaki farklılığın menapoz sonrası kapandığı gösterilmiştir(216).

Çalışmamızda KAP insidansı yüksek olanların yaşlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum önceki çalışmalarda gösterilen yaşla birlikte aterosklerotik oluşumun daha fazla olması sonucu ile uyumaktadır(61).

Çalışmamızda KAP (+) olanlarda istatistiksel olarak daha yüksek PAPP-A, KKS ve KIMK saptanmıştır. Eğer KAP (+) olanlar gelişmiş subklinik ateroskleroz olarak değerlendirilirse PAPP-A, KKS ve KIMK'nın yüksek değerlerinin subklinik ateroskleroz ile ilişkili olduğu sonucuna varılabilir.

Çalışmalarda yüksek KKS' nin ateroskleroz göstergesi olduğu gösterilmiştir(123, 139, 140). Asemptomatik hastalarda kardiyovasküler sonuçların tahmininde KKS' nin kullanılmasının yüksek değer taşıdığı gösterilmiştir(134, 135). Avrupa Kardiyoloji Birliğini' nin Klinik Pratikte Kardiyovasküler Hastalığı Önleme Klavuzunda KKS' nin orta riskli hastalarda konvansiyonel risk analizine katkı sağlamak amacıyla kullanılabileceği belirtilmektedir(136). AHA' nın Kadınlarda Kardiyovasküler Hastalığı Önleme Klavuzunda koroner arterlerde kalsifikasyon varlığının subklinik ateroskleroz göstergesi olduğu belirtilmektedir(137). KAK' ın hemen her zaman mural ateromatöz plak ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(139, 141). İleri kalsifikasyon bulunmasının ileri ateroskleroz göstergesi olduğu belirtilmiştir(83). Histolojik ve IVUS ile yapılan incelemelerde KAK ile koroner plak arasında ilişki saptanmıştır. KKS' nin koroner plak yükünün ve gelecekteki kardiyak olay ihtimalinin tahmininde kullanılabileceği belirtilmiştir(123). Bazal KAK değerinin prognostik bir değer taşıdığı izlenmiştir(148, 149). Yapılan bazı çalışmalarda 300 (150), bazılarında da 100 agatston üzeri KKS değerlerinin kötü prognostik değer taşıdığı saptanmıştır (151). Ancak başka çalışmalarda noktasal

kalsifikasyonun daha yüksek akut koroner sendrom başvurusu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (155). Bizim çalışmamızda da KAP bulunanlarda istatistiksel olarak daha yüksek koroner kalsiyum skoruna rastlanmıştır. Bu da literatürdeki koroner kalsiyum skoru ile ateroskleroz arasında gösterilen ilişkiyi desteklemektedir.

PAPP-A' nın erozyona uğramış ve rüptüre olmuş plaklarda da fazla miktarda üretildiği ancak stabil plaklarda göreceli olarak düşük miktarda olduğu saptanmıştır (201-203). Bazı çalışmalarda stabil koroner arter hastalığı olanlarda PAPP-A seviyesinin daha yaygın ve daha kompleks ateroskleroz varlığında daha yüksek değerlerde olduğu izlenmiştir (204-206). PAPP-A değeri yüksek olanlarda koroner anjiyografide daha yüksek oranda çok damar hastalığına rastlanmıştır (205). Kronik stabil anjina pektoriste artmış PAPP-A seviyesinin tüm sebeplere bağlı mortalitede öngörücü olduğu rapor edilmiştir (210). Çalışmamızda KAP varlığı olan hastalarda PAPP-A değerinin yüksek olduğu saptanmıştır. KAP varlığı aterosklerotik durumun mevcut olduğu hakkında bilgi verdiği için, PAPP-A' nın ateroskleroz durumunda yüksek olduğu sonucuna varılabilir ve bu durum literatürle uyumludur.

Bizim çalışmamızda KAP olanlarda hem sağ KIMK hem de sol KIMK değerleri KAP olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durum KAP ile KIMK' nın ikisinin de subklinik ateroskleroz göstergesi olduğu hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda öncesinden koroner arter hastalığı olan hastalarda KAP varlığı, olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek izlenmiştir. KAH olanlarda ateroskleroz gelişimi zaten olduğundan KAP varlığının yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Bu durum KAP' nın ateroskleroz göstergesi olduğu hipotezini desteklemektedir ve literatürle uyumludur.

MDCT KKS ile birlikte koroner arter hastalığı hakkında da bilgi vermektedir. Testin pozitif prediktif değeri düşük olmakla birlikte, negatif prediktif değeri oldukça yüksektir(217, 218). Çalışmamızda MSCT de saptanan koroner arter hastalığı olanlarda daha yüksek KAP varlığı izlenmiştir. KAP varlığı özellikle MDCT de ileri koroner arter hastalığı olduğu gösterilen hastalarda en yüksek düzeyde izlenmiştir. Bu durum KAP varlığı ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişkiyi de göstermektedir ve bu sonuç literatürle uyumludur.

Diyabet ateroskleroz için bir risk faktörüdür ve diyabet varlığında ateroskleroz ihtimali daha yüksek izlenmiştir(78). Bizim çalışmamızda da diyabet varlığı olanlarda KAP varlığı daha yüksek izlenmiştir. KAP' ı ateroskleroz göstergesi olarak kabul ettiğimizde bu durum beklenen bir sonuçtur.

HT varlığı da ateroskleroz için bir risk faktörüdür. HT varlığında ateroskleroz gelişme ihtimali de artmıştır(72). Bizim çalışmamızda da HT varlığında KAP varlığı daha yüksek izlenmiştir. Bunun nedeni aynı DM' de olduğu gibi HT' nin ateroskleroza neden olması ve bunun sonucunda KAP oluşması nedeni ile olabilir.

Sigara içimi de KAH varlığı açısından bir risk faktörüdür ve sigara içenlerde daha yüksek ateroskleroz saptanmaktadır (64). Ancak bizim çalışmamızda KAP varlığı ile sigara içimi açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastalar gruplanırken sadece 1 yıldan uzun süre sigara kullanımı varlığına göre gruplandırıldı. Eğer sigara kullanım süresi ve miktarına göre yeniden gruplansaydı farklı bir sonuç alınabilirdi.

Hiperlipidemi de ateroskleroz açısından bir risk faktörüdür. Hiperlipidemisi olan hastalarda daha yüksek oranda ateroskleroz bulunması beklenir. Statin kullanımında KIMK'da azalma sağlanmış ve bu azalma ile kardiyak olay ihtimalindeki azalma ilişkili bulunmuştur (113). Ancak bizim çalışmamızda hiperlipidemi ile KAP varlığı açısından fark saptanmamıştır.

Bu durum KAP varlığı olan ve olmayan hastalarda benzer LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserid değerlerinin olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda statin kullanımı var veya yok olarak gruplanmıştır. Kullanılan statin dozu belirtilmemiştir. Eğer kullanılan statin dozu ve süresine göre gruplanırsa farklı bir sonuca ulaşılabilirdi.

KIMK ile koroner arter plak varlığı arasında ilişki bakıldığında ise KIMK' ı <%25 persentilde olanlarda %25-75 ile >%75 persentil olanlara göre istatistiksel olarak daha az oranda KAP' lı hasta saptanmıştır. Ancak %25-75 arası olanlar ile >%75 olanlar arasında plak oluşumu açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Yüksek KIMK' nın ateroskleroz belirteci olması nedeni ile daha fazla karotis plak saptama olasılığı fazladır. Bu nedenle çalışmamızda artan KIMK persentilinde daha fazla sayıda karotis plak olan hasta saptanmıştır. %25-75 ile >%75 persentil arasında fark olmamasının nedeni >%75 persentilde sadece 6 hasta olması nedeni ile olabilir. Eğer >%75 persentilde hasta sayısı daha fazla olsa iki grup arasında fark ortaya çıkabilirdi. Bir diğer sebep de Türk toplumuna özgü KIMK persentillerin hesaplandığı bir çalışma olmamasıdır. Bizim çalışmamızda ARIC çalışmasına göre persentiller hesaplanmıştır. Bu nedenle farklı sonuçlar ortaya çıkmış olabilir.

Framingham risk skoru ve Euro SCORE asemptomatik bireylerin gelecekte koroner olay ihtimalini yansıtan risk skorlarıdır. Her iki risk skorunda da artan değerlerde daha yüksek KAH riski vardır. Koroner arter plak oluşması ile KAH oluşması arasında ilişki olduğundan yüksek risk skorlarında daha yüksek olasılıkla plak saptanma ihtimali vardır. Çalışmamızda hem Framingham hem de Euro risk skorları yüksek olan hastalarda daha yüksek karotis plak oranına rastlanmıştır.

Statinin aterosklerotik riski azalttığı ve KIMK' da da gerileme sağladığı saptanmıştır(113). Ancak çalışmamızda statin kullananların daha yüksek PAPP-A, koroner

kalsiyum skoru, KIMK' ya sahip oldukları izlenmiştir. Bu durumun nedeni statinin kullanımının KAH tanısı olanlarda daha yüksek olması nedeni ile olabilir. KAH tanısı olanlarda PAPP-A, KKS ve KIMK önceden koroner arter hastalığı tanısı olmayanlara göre daha yüksektir. Bu nedenle statin kullanımından ziyade KAH mevcudiyetinin kendisi PAPP-A, KKS ve KIMK değerlerini yükseltmiştir. Ayrıca statin kullananlar daha yaşlı hastalardır ve yaşlı olanlarda aterosklerotik hastalık ihtimali daha yüksektir. Buna bağlı olarak da PAPP-A, KKS, ve KIMK yükselmiş olabilir.

Statin kullanımının KIMK artışını azalttığı hatta bir miktar geriletmediği rapor edilmiştir (112, 113). Bu nedenle statin kullananlarda daha düşük KIMK olması beklenir. Ancak çalışmamızda sadece %25-75 ile <%25 persentil statin kullanımı açısından fark saptanmıştır. %25-75 arası olanlarda statin kullanımı <%25 arası olanlara oranla daha yüksektir. Yine persentil olarak değil de sayısal değer olarak bakıldığında statin kullanan hastalarda KIMK daha yüksek izlenmiştir. Ancak bu çalışmada hasta bilgileri alınırken statin başlamadan önce ve sonraki KIMK değerleri alınmadı. O sebeple statinlerin KIMK artırıcı etkisi olduğu sonucuna ulaşmak doğru olmayabilir. KAH tanısı olmayan hastalarda statin kullanımına göre KIMK değerlerine bakıldığında ise statin kullanan ve kullanmayan hastalarda anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sebepten çalışmaya katılan hastalardan alınan statin kullanım bilgileri statinin KIMK' na olan etkisini göstermede yetersizdir.

KAH risk faktörleri fazla olan hastalarda risk skorlaması yüksek olmaktadır. Bu hastalarda önceki poliklinik ziyaretlerinde yüksek olasılıkla statin başlanması beklenir. Çalışmamızda da Euro skor yüksek olanlarda statin kullanımı daha yüksek saptanmıştır.

Diyabet koroner arter hastalığı açısından bir risk faktörüdür. Diyabetik olan hastalarda daha yüksek orada KAH' na ve ateroskleroza yatkınlık vardır (78). Bu sebeple ateroskleroz belirteci olduğu düşünülürken PAPP-A, KKS, KIMK değerlerinin de daha yüksek olması beklenir.

Bizim çalışmamızda diyabeti olan hastalarda PAPP-A, KKS, KIMK değerleri diyabeti olmayan hastalara göre diyabetik hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek izlenmiştir. MSCT sonuçlarına göre de DM' si olanlarda olmayanlara göre daha yüksek oranda damar tıkanıklığı saptanmıştır.

Hipertansiyon da ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Hipertansif olan hastalarda daha yüksek orada KAH' na ve ateroskleroza yatkınlık vardır (72). Bu sebeple ateroskleroz belirteci olduğu düşünlen PAPP-A, KKS, KIMK değerlerinin de daha yüksek olması beklenir. Bizim çalışmamızda diyabeti olan hastalarda olduğu gibi PAPP-A, KKS, KIMK değerleri hipertansif olmayana göre anlamlı şekilde daha yüksek izlenmiştir. Ayrıca hipertansif hastalarda daha yüksek oranda karotis plak oluşumu ve MDCT' de daha yüksek damar tıkanıklığı bulgusu saptanmıştır.

KKS ve KIMK değerlerinin önceki çalışmalarda ateroskleroz ile ilişkili olduğu ve ateroskleroz göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (81, 109, 137). PAPP-A' nın kullanımı ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda PAPP-A' nın akut koroner sendromda rüptüre olmuş plaklarda yüksek miktarda üretildiği, stabil plaklarda anlamlı artışın olmadığı rapor edilse de (201-203), diğer çalışmalarda PAPP-A' nın kompleks ve yaygın aterosklerotik hastalık varlığın olduğu stabil plaklarda da artmış olduğu (204-206) ve yüksek değerlerinde koroner anjiyografide çok damar hastalığı saptanması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (205). Çalışmalarda önceleri PAPP-A' nın ateroskleroza neden olan bir faktör olduğu rapor edilmesine karşın (205), sonrasında yapılan çalışmalarda PAPP-A' nın ateroskleroza kompensatuar olarak üretildiği söylenmektedir (215). Her iki durumda da PAPP-A ateroskleroza artmaktadır. Bu nedenle PAPP-A subklinik ateroskleroz göstergesi olarak kullanılabilir. Çalışmada KAH olmayan hastalar arasında, statin kullanımı olanlarda statin

kullanımı olmayanlara göre daha yüksek PAPP-A değerine saptanmıştır. Çoğu çalışmada statin kullanımının aterosklerotik faktörleri azalttığı, antiaterojenik faktörleri de arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle KAH olmayan hastalarda statin kullanımlarında PAPP-A değerinin yüksek olması PAPP-A'nın ateroskleroza neden olan bir faktör olmasından ziyade aterosklerozda kompanse edilebilir bir faktör olduğunu destekleyebilir. Ancak bu konu ile ilgili daha doğru sonuca varmak için statin kullanımı öncesi ve sonrası PAPP-A değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışma dizayn etmek daha doğru olacaktır. Çalışmamızda PAPP-A ile KKS arasında doğrusal yönde kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır. PAPP-A ile KIMK arasında ise doğrusal yönde orta kuvvette ilişki saptanmıştır. KKS ile KIMK arasında ise doğrusal yönde kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgular ışığında PAPP-A'nın, KKS ve KIMK gibi subklinik ateroskleroza göstermede kullanılabilir bir araç olabileceği sonucunu desteklenmektedir.

MDCT de saptanabilen KAH varlığı ve yokluğuna göre PAPP-A, KKS ve KIMK'nın ateroskleroza göstermede cut-off değeri saptanmaya çalışıldı. Çalışmamızın verilerine göre PAPP-A için KAH saptamada en uygun cut-off değeri 2,35 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu değerin KAH'nı saptamada duyarlılığı %94,3, seçiciliği ise %63,9 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmalarda tıkaçıcı koroner arter lezyonunu saptamak için KKS'nin spesifitesi %40 olarak hesaplanmıştır (163). Bizim çalışmamızda KKS'nin 0,4 agatston cut-off değeri alındığında ise KAH saptamada duyarlılığı %97,2, seçiciliği ise %68,3 olarak hesaplanmıştır. Ancak burada seçiciliğin düşük olma sebebi tıkaçıcı koroner arter lezyonunu saptamada MDCT'nin sınırlılığıdır. Oysaki koroner arter kalsifikasyonu ile subklinik ateroskleroz saptama olasılığı %100'e yakındır (123). Ayrıca yapılan çalışmalarda noktasal koroner kalsiyum varlığında daha yüksek akut koroner olay başvurusu (155) ve daha fazla diffüz koroner plak ile birliktelik gösterdiği izlenmiştir (156).

Sağ KIMK cut-off değeri 0,6 mm olarak alındığında KAH saptamada duyarlılığı %75, seçicilik %87,3 iken, sol KIMK cut-off değeri 0,6 alındığında duyarlılık %75, seçicilik %79,4 olarak hesaplanmıştır.

Yukarıda söylenen cut- off değerlere göre hastalara başlanacak olan tedavi stratejileri ve stres testine hasta seçimi belirlenebilir. Örneğin asemptomatik olan ve KAH açısından orta riskte bulunan bir hastada bakılan PAPP-A değeri 2,35 ng/ml'nin, KIMK 0,6 mm'nin ve KKS'ü 0,4'ün üstünde ise ASA, beta bloker ve statin tedavisine başlanabilir. Hasta atipik semptomlara sahipse ve sayılan değerler yüksekse stres testine alınabilir. Eğer hasta semptomatik ve sayılan değerler yüksekse stres testi yapılmadan direk olarak konvansiyonel görüntüleme tetkiklerine alınabilir. Böylelikle stres testlerinin yalancı pozitiflik ve negatiflik oranları azaltılmış olur. Ancak KKS bakılmasının bazı kısıtlı noktaları vardır. Bunlardan en önde geleni radyasyon maruziyetidir. Bu nedenle MDCT çekilenlerde KAK bakılması daha uygundur. MDCT de normal koroner arterler rastlanan hastalarda KAK, PAPP-A ve KIMK değerlerinde artış saptanırsa bu hastalara medikal tedavi başlanması veya daha önce başlanmış olan tedavinin yoğunlaştırılması düşünülebilir. Ancak belirtelen değerlerin daha netleştirilmesi ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesi için daha fazla hasta sayısının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.6. SONUÇLAR

1. KAP varlığı olanlarda PAPP-A, KKS ve KIMK değerleri, KAP olmayanlara göre daha yüksek değerlerdedir.
2. Karotis arterde plak varlığı koroner arter hastalığı ile ilişkilidir. Koroner arter hastalığının derecesi yüksek olanlarda, KAP saptama olasılığı da artar.
3. Diyabet varlığında KAP oluşma ihtimali diyabet olmayanlara göre 6,944 kat daha yüksektir.
4. HT varlığında KAP oluşma ihtimali HT olmayanlara göre 2,81 kat daha yüksektir.
5. Konvansiyonel risk faktörleri varlığında PAPP-A, KKS, KIMK değerleri daha yüksektir.
6. KAH hikayesi olmayan hastalardan statin kullananlarda PAPP-A değeri daha yüksektir. Bu PAPP-A' nın aterosklerozda kompensatuar olarak artan bir faktör olduğunu gösterebilir.
7. PAPP-A ile KKS rasında doğrusal yönde, kuvvetli bir ilişki vardır.
8. PAPP-A ile KIMK arasında doğrusal yönde orta kuvvette ilişki vardır.
9. KKS ile KIMK arasında doğrusal yönde kuvvetli ilişki vardır.
10. KKS, PAPP-A ve KIMK'nın subklinik aterosklerozu saptamada, invaziv olan ve olmayan tetkiklere hasta seçiminde ve tedavi modalitesi belirlemede kullanılabilir.
11. PAPP-A'nın tıkaçıcı koroner arter hastalığını %94 duyarlılık, %63,9 seçicilikte saptamada cut- off değeri 2,35 ng/ml olarak bulunmuştur.

12. KKS'nin koroner arter hastalığını %97,2 duyarlılık, %68,3 seçicilikte saptamada cut- off değeri 0,4 Agatston olarak bulunmuştur.

13. KIMK'nın tıkaçıcı koroner arter hastalığını sağ tarafta %75 duyarlılık, %87,3 seçicilikte, sol tarafta %75 duyarlılık, %79,4 seçicilikte saptamada cut- off değeri 0,6 mm olarak bulunmuştur.

2.7. KAYNAKLAR

1. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. Ed: Libby P, Braunwald's Heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine. 8th edition, pp. 987-988, Saunders, Philadelphia, 2008.
2. Aird WC. Mechanisms of endothelial cell heterogeneity in health and disease. *Circ Res*, 2006; 98(2):159-162.
3. Zhu S, Liu X, Li Y, Goldschmidt-Clermont PJ, Dong C. Aging in the atherosclerosis milieu may accelerate the consumption of bone marrow endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007; 27(1):113-119.
4. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997; 349(9063):1436-1442.
5. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1994; 89(5):2462-2478.
6. Hoff HF, Gerrity RG, Naito HK, Dusek DM. Quantitation of apolipoprotein B in aortas of hypercholesterolemic swine. *Lab Invest*, 1983; 48(4):492-504.
7. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis*, 1989; 9(6):908-918.
8. Pitas RE. Expression of the acetyl low density lipoprotein receptor by rabbit fibroblasts and smooth muscle cells. Up-regulation by phorbol esters. *J Biol Chem*, 1990; 265(21):12722-12727.
9. Sparrow CP, Parthasarathy S, Steinberg D. A macrophage receptor that recognizes oxidized low density lipoprotein but not acetylated low density lipoprotein. *J Biol Chem*, 1989; 264(5):2599-2604.
10. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987; 84(9):2995-2998.

11. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med*, 1976; 295(7):369-377.
12. Bondjers G, Glukhova M, Hansson GK, Postnov YV, Reidy MA, Schwartz SM. Hypertension and atherosclerosis. Cause and effect, or two effects with one unknown cause? *Circulation*, 1991; 84(6 Suppl):VI2-16.
13. Gajdusek C, DiCorleto P, Ross R, Schwartz SM. An endothelial cell-derived growth factor. *J Cell Biol*, 1980; 85(2):467-472.
14. Sary HC. Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis*, 1987; 64(2-3):91-108.
15. Sary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*, 1989; 9(1 Suppl):I19-32.
16. Munro JM, van der Walt JD, Munro CS, Chalmers JA, Cox EL. An immunohistochemical analysis of human aortic fatty streaks. *Hum Pathol*, 1987; 18(4):375-380.
17. Sary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J*, 1990; 11 Suppl E:3-19.
18. Katz SS, Shipley GG, Small DM. Physical chemistry of the lipids of human atherosclerotic lesions. Demonstration of a lesion intermediate between fatty streaks and advanced plaques. *J Clin Invest*, 1976; 58(1):200-211.
19. Montenegro MR, Eggen DA. Topography of atherosclerosis in the coronary arteries. *Lab Invest*, 1968; 18(5):586-593.
20. Eggen DA, Solberg LA. Variation of atherosclerosis with age. *Lab Invest*, 1968; 18(5):571-579.
21. Strong JP, Mc GH, Jr., Tejada C, Holman RL. The natural history of atherosclerosis; comparison of the early aortic lesions in New Orleans, Guatemala, and Costa Rica. *Am J Pathol*, 1958; 34(4):731-744.
22. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med*, 1988; 112(10):1018-1031.
23. Taylor KE, Glagov S, Zarins CK. Preservation and structural adaptation of endothelium over experimental foam cell lesions. Quantitative ultrastructural study. *Arteriosclerosis*, 1989; 9(6):881-894.

24. Still WJ, Marriott PR. Comparative Morphology of the Early Atherosclerotic Lesion in Man and Cholesterol-Atherosclerosis in the Rabbit an Electronmicroscopic Study. *J Atheroscler Res*, 1964; 4:373-386.
25. Rosenfeld ME, Khoo JC, Miller E, Parthasarathy S, Palinski W, Witztum JL. Macrophage-derived foam cells freshly isolated from rabbit atherosclerotic lesions degrade modified lipoproteins, promote oxidation of low-density lipoproteins, and contain oxidation-specific lipid-protein adducts. *J Clin Invest*, 1991; 87(1):90-99.
26. Wagner WD, Salisbury BG. Aortic total glycosaminoglycan and dermatan sulfate changes in atherosclerotic rhesus monkeys. *Lab Invest*, 1978; 39(4):322-328.
27. Yla-Herttuala S, Solakivi T, Hirvonen J, Laaksonen H, Mottonen M, Pesonen E, Raekallio J, Akerblom HK, Nikkari T. Glycosaminoglycans and apolipoproteins B and A-I in human aortas. Chemical and immunological analysis of lesion-free aortas from children and adults. *Arteriosclerosis*, 1987; 7(4):333-340.
28. Edwards IJ, Wagner WD, Owens RT. Macrophage secretory products selectively stimulate dermatan sulfate proteoglycan production in cultured arterial smooth muscle cells. *Am J Pathol*, 1990; 136(3):609-621.
29. Castellot JJ, Jr., Addonizio ML, Rosenberg R, Karnovsky MJ. Cultured endothelial cells produce a heparinlike inhibitor of smooth muscle cell growth. *J Cell Biol*, 1981; 90(2):372-379.
30. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 1987; 316(22):1371-1375.
31. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1995; 92(5):1355-1374.
32. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1992; 421(4):277-290.
33. Tracy RE, Devaney K, Kissling G. Characteristics of the plaque under a coronary thrombus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1985; 405(4):411-427.

34. Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis. Current concepts. *JAMA*, 1990; 264(23):3047-3052.
35. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, Kimura K. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol*, 1991; 18(4):904-910.
36. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis*, 1985; 5(3):293-302.
37. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*, 1993; 69(5):377-381.
38. Barbano EF, Newman GE, McCann RL, Hackel DB, Stack RS, Palmos LE, Mikat EM. Correlation of clinical history with quantitative histology of lower extremity atheroma biopsies obtained with the Simpson atherectomy catheter. *Atherosclerosis*, 1989; 78(2-3):183-196.
39. Taeymans Y, Theroux P, Lesperance J, Waters D. Quantitative angiographic morphology of the coronary artery lesions at risk of thrombotic occlusion. *Circulation*, 1992; 85(1):78-85.
40. Meade TW, North WR, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG, Brozovic M. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet*, 1980; 1(8177):1050-1054.
41. Aviram M, Brook JG. Platelet activation by plasma lipoproteins. *Prog Cardiovasc Dis*, 1987; 30(1):61-72.
42. Loscalzo J. Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis*, 1990; 10(5):672-679.
43. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993; 362(6423):801-809.
44. Dobrin PB, Baker WH, Gley WC. Elastolytic and collagenolytic studies of arteries. Implications for the mechanical properties of aneurysms. *Arch Surg*, 1984; 119(4):405-409.
45. Timpl R, Dziadek M. Structure, development, and molecular pathology of basement membranes. *Int Rev Exp Pathol*, 1986; 29:1-112.

46. Mitchinson MJ, Hothersall DC, Brooks PN, De Burbure CY. The distribution of ceroid in human atherosclerosis. *J Pathol*, 1985; 145(2):177-183.
47. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*, 1986; 6(2):131-138.
48. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Jr., Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1992; 85(1):391-405.
49. Vogel KG, Paulsson M, Heinegard D. Specific inhibition of type I and type II collagen fibrillogenesis by the small proteoglycan of tendon. *Biochem J*, 1984; 223(3):587-597.
50. Stevens RL, Colombo M, Gonzales JJ, Hollander W, Schmid K. The glycosaminoglycans of the human artery and their changes in atherosclerosis. *J Clin Invest*, 1976; 58(2):470-481.
51. Madri JA, Dreyer B, Pitlick FA, Furthmayr H. The collagenous components of the subendothelium. Correlation of structure and function. *Lab Invest*, 1980; 43(4):303-315.
52. Murata K, Motayama T, Kotake C. Collagen types in various layers of the human aorta and their changes with the atherosclerotic process. *Atherosclerosis*, 1986; 60(3):251-262.
53. Bernier F, Bakala H, Wallach J. Effect of Mg²⁺ and Ca²⁺ on enzymatic elastolysis of insoluble elastin determined by a conductimetric method. *Connect Tissue Res*, 1981; 8(2):71-75.
54. Yu SY. Calcification processes in atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*, 1974; 43(0):403-425.
55. Urry DW. Neutral sites for calcium ion binding to elastin and collagen: a charge neutralization theory for calcification and its relationship to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1971; 68(4):810-814.
56. Kim KM. Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media. *Fed Proc*, 1976; 35(2):156-162.

57. Shanahan CM, Weissberg PL, Metcalfe JC. Isolation of gene markers of differentiated and proliferating vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1993; 73(1):193-204.
58. Ridker PM. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Ed: Libby P, Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th edition, pp. 1003-1026, Saunders, Philadelphia, 2008.
59. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003; 24(11):987-1003.
60. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2008; 117(6):743-753.
61. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons. The Framington study. *JAMA*, 1977; 238(6):497-499.
62. Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, Kiely DK, Kannel WB. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol*, 1989; 64(10):555-559.
63. Denke MA, Grundy SM. Hypercholesterolemia in elderly persons: resolving the treatment dilemma. *Ann Intern Med*, 1990; 112(10):780-792.
64. McGill HC, Jr., McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17(1):95-106.
65. Hubert HB, Holford TR, Kannel WB. Clinical characteristics and cigarette smoking in relation to prognosis of angina pectoris in Framingham. *Am J Epidemiol*, 1982; 115(2):231-242.
66. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med*, 1985; 313(24):1511-1514.

67. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*, 1988; 259(7):1025-1029.
68. The Surgeon General's 1989 Report on Reducing the Health Consequences of Smoking: 25 Years of Progress. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1989; 38 Suppl 2:1-32.
69. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*, 1995; 25(3):305-313.
70. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*, 1997; 157(21):2413-2446.
71. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 1990; 335(8693):827-838.
72. Moser M, Hebert P, Hennekens CH. An overview of the meta-analyses of the hypertension treatment trials. *Arch Intern Med*, 1991; 151(7):1277-1279.
73. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*, 1994; 89(3):1333-1445.
74. Wilson PW. High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1990; 66(6):7A-10A.
75. Plump AS, Scott CJ, Breslow JL. Human apolipoprotein A-I gene expression increases high density lipoprotein and suppresses atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994; 91(20):9607-9611.
76. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM, Cohn SD, Schaefer MM, Castelli WP, Wilson PW. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res*, 1994; 35(5):871-882.

77. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 1998; 97(18):1837-1847.
78. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J*, 1990; 120(3):672-676.
79. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1995; 333(20):1301-1307.
80. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*, 2002; 90(10C):18L-21L.
81. Smith SC, Jr., Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. *Circulation*, 2000; 101(1):111-116.
82. Mark DB, Shaw LJ, Lauer MS, O'Malley PG, Heidenreich P. 34th Bethesda Conference: Task force #5--Is atherosclerosis imaging cost effective? *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41(11):1906-1917.
83. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002; 106(25):3143-3421.
84. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1986; 74(6):1399-1406.
85. Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb*, 1994; 14(2):261-264.

86. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008; 21(2):93-111; quiz 189-190.
87. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13(4):482-486.
88. 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(6):483-494.
89. Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Ferrari P, Geroulakos G, Barsotti A, Griffin M, Dhanjil S, Sabetai M, Bucci M, Martines G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis*, 2001; 156(2):379-387.
90. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR, Thompson CJ, Heiss G, Crouse JR, 3rd. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation*, 1990; 82(4):1230-1242.
91. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J*, 1994; 15(6):781-785.
92. Stork S, van den Beld AW, von Schacky C, Angermann CE, Lamberts SW, Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation*, 2004; 110(3):344-348.
93. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*, 2002; 33(12):2916-2922.

94. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaud E, Woo KS, Zannad F. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*, 2004; 18(4):346-349.
95. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaud E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*, 2007; 23(1):75-80.
96. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR, 3rd, 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: Writing Group III. *Circulation*, 2000; 101(1):E16-22.
97. Taylor AJ, Merz CN, Udelson JE. 34th Bethesda Conference: Executive summary--can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41(11):1860-1862.
98. Young W, Gofman JW, Tandy R, Malamud N, Waters ES. The quantitation of atherosclerosis. II. Quantitative aspects of the relationship of blood pressure and atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 1960; 6:294-299.
99. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*, 1995; 26(3):386-391.
100. Espeland MA, O'Leary D H, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. 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(1):3.
101. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke*, 1997; 28(12):2442-2447.

102. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 1999; 340(1):14-22.
103. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, Guo SY, Liu TH, Ou DY, O'Rourke M. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol*, 1991; 139(5):1119-1129.
104. Nguyen-Thanh HT, Benzaquen BS. Screening for subclinical coronary artery disease measuring carotid intima media thickness. *Am J Cardiol*, 2009; 104(10):1383-1388.
105. Greenland P, Smith SC, Jr., Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation*, 2001; 104(15):1863-1867.
106. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, Blumenthal RS. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis*, 2006; 184(1):201-206.
107. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*, 1999; 100(13):1481-1492.
108. Grundy SM. Coronary plaque as a replacement for age as a risk factor in global risk assessment. *Am J Cardiol*, 2001; 88(2A):8E-11E.
109. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, Fayad Z, Budoff MJ, Rumberger J, Naqvi TZ, Shaw LJ, Faergeman O, Cohn J, Bahr R, Koenig W, Demirovic J, Arking D, Herrera VL, Badimon J, Goldstein JA, Rudy Y, Airaksinen J, Schwartz RS, Riley WA, Mendes RA, Douglas P, Shah PK. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol*, 2006; 98(2A):2H-15H.

110. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, Budoff MJ, Liu K, Shea S, Szklo M, Tracy RP, Watson KE, Burke GL. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*, 2008; 168(12):1333-1339.
111. Wyman RA, Gimelli G, McBride PE, Korcarz CE, Stein JH. Does detection of carotid plaque affect physician behavior or motivate patients? *Am Heart J*, 2007; 154(6):1072-1077.
112. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*, 2007; 297(12):1344-1353.
113. Yu CM, Zhang Q, Lam L, Lin H, Kong SL, Chan W, Fung JW, Cheng KK, Chan IH, Lee SW, Sanderson JE, Lam CW. Comparison of intensive and low-dose atorvastatin therapy in the reduction of carotid intimal-medial thickness in patients with coronary heart disease. *Heart*, 2007; 93(8):933-939.
114. Stensland-Bugge E, Bonna KH, Joakimsen O. Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromso Study. *Stroke*, 1997; 28(10):1972-1980.
115. Wyman RA, Fraizer MC, Keevil JG, Busse KL, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Stein JH. Ultrasound-detected carotid plaque as a screening tool for advanced subclinical atherosclerosis. *Am Heart J*, 2005; 150(5):1081-1085.
116. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006; 19(8):943-954.
117. Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Barsotti A. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996; 16(7):851-856.
118. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*, 1993; 87(3 Suppl):II56-65.

119. Stein JH, Korcarz CE, Mays ME, Douglas PS, Palta M, Zhang H, Lecaire T, Paine D, Gustafson D, Fan L. A semiautomated ultrasound border detection program that facilitates clinical measurement of ultrasound carotid intima-media thickness. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005; 18(3):244-251.
120. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke*, 1997; 28(2):348-353.
121. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*, 2006; 37(1):87-92.
122. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*, 1993; 24(9):1297-1304.
123. Rumberger JA. Using noncontrast cardiac CT and coronary artery calcification measurements for cardiovascular risk assessment and management in asymptomatic adults. *Vasc Health Risk Manag*; 6:579-591.
124. Tanenbaum SR, Kondos GT, Veselik KE, Prendergast MR, Brundage BH, Chomka EV. Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography. *Am J Cardiol*, 1989; 63(12):870-872.
125. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*, 1996; 94(5):1175-1192.
126. Bostrom K. Insights into the mechanism of vascular calcification. *Am J Cardiol*, 2001; 88(2A):20E-22E.
127. Stein GS, Lian JB. Molecular mechanisms mediating proliferation/differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype. *Endocr Rev*, 1993; 14(4):424-442.
128. Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix calcification: where is the action? *Nat Genet*, 1999; 21(2):150-151.

129. Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*, 1997; 386(6620):78-81.
130. Hungerford JE, Little CD. Developmental biology of the vascular smooth muscle cell: building a multilayered vessel wall. *J Vasc Res*, 1999; 36(1):2-27.
131. Owens GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. *Physiol Rev*, 1995; 75(3):487-517.
132. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; 20(2):317-327.
133. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation*, 1999; 100(21):2168-2176.
134. Raggi P, Callister TQ, Coil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, Zelinger A, Mahmarian JJ. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation*, 2000; 101(8):850-855.
135. Schmermund A, Denktas AE, Rumberger JA, Christian TF, Sheedy PF, 2nd, Bailey KR, Schwartz RS. Independent and incremental value of coronary artery calcium for predicting the extent of angiographic coronary artery disease: comparison with cardiac risk factors and radionuclide perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34(3):777-786.
136. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*, 2003; 24(17):1601-1610.

137. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, Marwick TH, Mosca L, Patel AR, Quinones MA, Redberg RF, Taubert KA, Taylor AJ, Thomas GS, Wenger NK. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation*, 2005; 111(5):682-696.
138. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL, Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36(1):326-340.
139. Rifkin RD, Parisi AF, Folland E. Coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1979; 44(1):141-147.
140. 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; 30(1):57-64.
141. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*, 1995; 92(8):2157-2162.
142. 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(4):827-832.
143. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*, 1999; 74(3):243-252.
144. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol*, 2001; 87(12):1335-1339.

145. Schmermund A, Erbel R, Silber S. Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2002; 90(2):168-173.
146. Budoff MJ, Yang TP, Shavelle RM, Lamont DH, Brundage BH. Ethnic differences in coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39(3):408-412.
147. 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; 107(20):2571-2576.
148. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology*, 2003; 228(3):826-833.
149. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49(18):1860-1870.
150. 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; 291(2):210-215.
151. 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; 46(1):158-165.
152. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*, 2008; 358(13):1336-1345.
153. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52(1):17-23.

154. Nasir K, Vasamreddy C, Blumenthal RS, Rumberger JA. Comprehensive coronary risk determination in primary prevention: an imaging and clinical based definition combining computed tomographic coronary artery calcium score and national cholesterol education program risk score. *Int J Cardiol*, 2006; 110(2):129-136.
155. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Shimada K, Shimada Y, Fukuda D, Nakamura Y, Yamashita H, Yamagishi H, Takeuchi K, Naruko T, Haze K, Becker AE, Yoshikawa J, Ueda M. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2004; 110(22):3424-3429.
156. Schmermund A, Rumberger JA, Colter JF, Sheedy PF, 2nd, Schwartz RS. Angiographic correlates of "spotty" coronary artery calcium detected by electron-beam computed tomography in patients with normal or near-normal coronary angiograms. *Am J Cardiol*, 1998; 82(4):508-511.
157. Williams M, Shaw LJ, Raggi P, Morris D, Vaccarino V, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Nasir K, Budoff M. Prognostic value of number and site of calcified coronary lesions compared with the total score. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008; 1(1):61-69.
158. Brown ER, Kronmal RA, Bluemke DA, Guerci AD, Carr JJ, Goldin J, Detrano R. Coronary calcium coverage score: determination, correlates, and predictive accuracy in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Radiology*, 2008; 247(3):669-675.
159. Pohle K, Ropers D, Maffert R, Geitner P, Moshage W, Regenfus M, Kusus M, Daniel WG, Achenbach S. Coronary calcifications in young patients with first, unheralded myocardial infarction: a risk factor matched analysis by electron beam tomography. *Heart*, 2003; 89(6):625-628.
160. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004; 110(2):227-239.
161. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, Mahmarian JJ. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation*, 2000; 101(3):244-251.

162. Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda-Peats R, Dahlbeck J, Hayes SW, Friedman JD, Kang X, Polk D, Hachamovitch R, Shaw L, Rozanski A. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44(4):923-930.
163. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37(2):451-457.
164. Nasir K, Katz R, Mao S, Takasu J, Bomma C, Lima JA, Bluemke DA, Kronmal R, Carr JJ, Budoff MJ. Comparison of left ventricular size by computed tomography with magnetic resonance imaging measures of left ventricle mass and volumes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2008; 2(3):141-148.
165. Lin FY, Devereux RB, Roman MJ, Meng J, Jow VM, Jacobs A, Weinsaft JW, Shaw LJ, Berman DS, Gilmore A, Callister TQ, Min JK. Assessment of the thoracic aorta by multidetector computed tomography: age- and sex-specific reference values in adults without evident cardiovascular disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2008; 2(5):298-308.
166. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2008; 117(5):605-613.
167. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*, 2006; 69(3):562-573.
168. Talhouk RS, Bissell MJ, Werb Z. Coordinated expression of extracellular matrix-degrading proteinases and their inhibitors regulates mammary epithelial function during involution. *J Cell Biol*, 1992; 118(5):1271-1282.
169. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev*, 2005; 85(1):1-31.
170. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res*, 2002; 90(5):520-530.
171. Shah PK. Inflammation, metalloproteinases, and increased proteolysis: an emerging pathophysiological paradigm in aortic aneurysm. *Circulation*, 1997; 96(7):2115-2117.

172. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, 2003; 92(8):827-839.
173. Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification. *FASEB J*, 1998; 12(12):1075-1095.
174. Nagase H, Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*, 1999; 274(31):21491-21494.
175. Hayashidani S, Tsutsui H, Ikeuchi M, Shiomi T, Matsusaka H, Kubota T, Imanaka-Yoshida K, Itoh T, Takeshita A. Targeted deletion of MMP-2 attenuates early LV rupture and late remodeling after experimental myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003; 285(3):H1229-1235.
176. Matsumura S, Iwanaga S, Mochizuki S, Okamoto H, Ogawa S, Okada Y. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *J Clin Invest*, 2005; 115(3):599-609.
177. Heymans S, Lutun A, Nuyens D, Theilmeier G, Creemers E, Moons L, Dyspersin GD, Cleutjens JP, Shipley M, Angellilo A, Levi M, Nube O, Baker A, Keshet E, Lupu F, Herbert JM, Smits JF, Shapiro SD, Baes M, Borgers M, Collen D, Daemen MJ, Carmeliet P. Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. *Nat Med*, 1999; 5(10):1135-1142.
178. Deschamps AM, Yarbrough WM, Squires CE, Allen RA, McClister DM, Dowdy KB, McLean JE, Mingoia JT, Sample JA, Mukherjee R, Spinale FG. Trafficking of the membrane type-1 matrix metalloproteinase in ischemia and reperfusion: relation to interstitial membrane type-1 matrix metalloproteinase activity. *Circulation*, 2005; 111(9):1166-1174.
179. Fedak PW, Smookler DS, Kassiri Z, Ohno N, Leco KJ, Verma S, Mickle DA, Watson KL, Hojilla CV, Cruz W, Weisel RD, Li RK, Khokha R. TIMP-3 deficiency leads to dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2004; 110(16):2401-2409.
180. Johnson JL, George SJ, Newby AC, Jackson CL. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, and 12 on atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005; 102(43):15575-15580.

181. Nagase H, Enghild JJ, Suzuki K, Salvesen G. Stepwise activation mechanisms of the precursor of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) by proteinases and (4-aminophenyl)mercuric acetate. *Biochemistry*, 1990; 29(24):5783-5789.
182. Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*, 1991; 5(8):2145-2154.
183. Stawowy P, Meyborg H, Stibenz D, Borges Pereira Stawowy N, Roser M, Thanabalasingam U, Veinot JP, Chretien M, Seidah NG, Fleck E, Graf K. Furin-like proprotein convertases are central regulators of the membrane type matrix metalloproteinase-pro-matrix metalloproteinase-2 proteolytic cascade in atherosclerosis. *Circulation*, 2005; 111(21):2820-2827.
184. Leco KJ, Waterhouse P, Sanchez OH, Gowing KL, Poole AR, Wakeham A, Mak TW, Khokha R. Spontaneous air space enlargement in the lungs of mice lacking tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3). *J Clin Invest*, 2001; 108(6):817-829.
185. Fata JE, Leco KJ, Voura EB, Yu HY, Waterhouse P, Murphy G, Moorehead RA, Khokha R. Accelerated apoptosis in the Timp-3-deficient mammary gland. *J Clin Invest*, 2001; 108(6):831-841.
186. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 1995; 91(11):2844-2850.
187. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 1994; 94(6):2493-2503.
188. Stemme S, Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Coron Artery Dis*, 1994; 5(3):216-222.
189. Saren P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF-alpha and IL-1beta selectively induce expression of 92-kDa gelatinase by human macrophages. *J Immunol*, 1996; 157(9):4159-4165.
190. Romanic AM, Madri JA. The induction of 72-kD gelatinase in T cells upon adhesion to endothelial cells is VCAM-1 dependent. *J Cell Biol*, 1994; 125(5):1165-1178.
191. Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke*, 1998; 29(10):2189-2195.

192. Xu XP, Meisel SR, Ong JM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB, Sharifi B, Shah PK. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 1999; 99(8):993-998.
193. Wesley RB, 2nd, Meng X, Godin D, Galis ZS. Extracellular matrix modulates macrophage functions characteristic to atheroma: collagen type I enhances acquisition of resident macrophage traits by human peripheral blood monocytes in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998; 18(3):432-440.
194. Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, Pober JS, Libby P. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation*, 1997; 96(2):396-399.
195. Galis ZS, Kranzhofer R, Fenton JW, 2nd, Libby P. Thrombin promotes activation of matrix metalloproteinase-2 produced by cultured vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17(3):483-489.
196. Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS, Tripathi S, Laufs U, Tripathi J, Chai NN, Xu XP, Jovinge S, Shah PK, Libby P. Inflammatory cytokines and oxidized low density lipoproteins increase endothelial cell expression of membrane type 1-matrix metalloproteinase. *J Biol Chem*, 1999; 274(17):11924-11929.
197. Rajavashisth TB, Xu XP, Jovinge S, Meisel S, Xu XO, Chai NN, Fishbein MC, Kaul S, Cercek B, Sharifi B, Shah PK. Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: evidence for activation by proinflammatory mediators. *Circulation*, 1999; 99(24):3103-3109.
198. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Kristensen L, Sottrup-Jensen L. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein. *Biochim Biophys Acta*, 1994; 1201(3):415-423.
199. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, Yates JR, 3rd, Conover CA. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999; 96(6):3149-3153.

200. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol*, 1974; 118(2):223-236.
201. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, Pagani F, Christenson RH, Mockel M, Danne O, Jaffe AS. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*, 2005; 51(5):810-824.
202. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, Jr., Virmani R, Oxvig C, Schwartz RS. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2001; 345(14):1022-1029.
203. Sanchez-Escuredo A, Pastor MC, Bayes B, Morales-Indiano C, Troya M, Dolade M, Jimenez JA, Romero R, Lauzurica R. Inflammation, metalloproteinases, and growth factors in the development of carotid atherosclerosis in renal transplant patients. *Transplant Proc*; 42(8):2905-2907.
204. Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, Oxvig C, Overgaard MT, Cole D, Holt DW, Kaski JC. Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris. *Circulation*, 2004; 109(14):1724-1728.
205. Cosin-Sales J, Kaski JC, Christiansen M, Kaminski P, Oxvig C, Overgaard MT, Cole D, Holt DW. Relationship among pregnancy associated plasma protein-A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J*, 2005; 26(20):2093-2098.
206. Peng W, Chen J, Jiang Y, Shou Z, Chen Y, Wang H. Prediction of subclinical renal allograft rejection by vascular endothelial growth factor in serum and urine. *J Nephrol*, 2008; 21(4):535-542.
207. Lund J, Qin QP, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki LM, Porela P, Pulkki K. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation*, 2003; 108(16):1924-1926.
208. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45(2):229-237.

209. Bunn RC, Fowlkes JL. Insulin-like growth factor binding protein proteolysis. *Trends Endocrinol Metab*, 2003; 14(4):176-181.
210. Elesber AA, Conover CA, Denktas AE, Lennon RJ, Holmes DR, Jr., Overgaard MT, Christiansen M, Oxvig C, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*, 2006; 27(14):1678-1684.
211. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, Kliem A, Thanning P, Grande P, Clemmensen P. Pregnancy associated plasma protein A, a novel, quick, and sensitive marker in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008; 101(10):1389-1394.
212. Harrington SC, Simari RD, Conover CA. Genetic deletion of pregnancy-associated plasma protein-A is associated with resistance to atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice challenged with a high-fat diet. *Circ Res*, 2007; 100(12):1696-1702.
213. Crea F, Andreotti F. Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend, or foe? *Eur Heart J*, 2005; 26(20):2075-2076.
214. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, Volpe M, Crea F, Zuppi C, Andreotti F. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation*, 2004; 110(15):2260-2265.
215. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, Overgaard MT, Christiansen M, Oxvig C, Ashai K, Holmes DR, Jr., Conover CA. Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001; 21(3):335-341.
216. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, Houston-Miller N, Kris-Etherton P, Krumholz HM, LaRosa J, Ockene IS, Pearson TA, Reed J, Washington R, Smith SC, Jr. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation*, 1998; 97(18):1876-1887.

217. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, Hundley WG, Manning WJ, Printz BF, Stuber M, Woodard PK. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the american heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation*, 2008; 118(5):586-606.
218. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, George R, Kaufmann P, Kopp AF, Knuuti J, Ropers D, Schuijf J, Tops LF, Bax JJ. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*, 2008; 29(4):531-556.