



T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ
YAPILAN HASTALARDA
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ VE
KORONER ATEROSKLEROZ CİDDİYETİNİN
UZUN DÖNEM GREFT AÇIKLIK ORANINA ETKİSİ

Dr. Kadriye MEMİÇ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Çavlan ÇİFTÇİ

İSTANBUL – 2011

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi tamamlamama vesile olan Türk Kardiyoloji Vakfı ve Özel Florence Nightingale Hastaneleri'nin kurucusu merhum **Prof. Dr. Cem'i Demiroğlu**'nu saygıyla anıyor ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanı Sayın **Prof. Dr. İ. C. Cemşid Demiroğlu**'na, Rektörümüz Sayın **Prof. Dr. Hakan Berkkan**'a,

Kardiyoloji eğitimimde çok emeği olan, beraber çalışmaktan onur duyduğum, bilgisi ve tecrübesi ile yolumu aydınlatan, beni yönlendiren, desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Nuran Yazıcıoğlu**'na,

Tıp Fakültesi Dekanımız ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız, asistanlığında bilgisi ve motive edici tavsiyeleri ile destek olan, tezimin her aşamasında bana yol gösteren değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Çavlan Çiftçi**'ye,

Bilgi ve tecrübelerini bizle paylaşan, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Kurucu Rektörü değerli hocam Sayın **Prof. Dr. M. Canan Efendioğil Karatay**'a,

Hastanede asistanlığım süresince yanımda olan bilgisini, yardımını, desteğini esirgemeyen Sayın **Yard. Doç. Dr. Yelda Tayyareci** ve **Uzm. Dr. Selen Yurdakul**'a,

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım, kardiyoloji eğitimime büyük katkıları olan, bilgilerini paylaşan, yönlendiren ve yardımcı olan Sayın **Uzm. Dr. Refik Erdim** ve **Uzm. Dr. Ersin Özen**'e; **Yard. Doç. Dr. Alp Burak Çatakoğlu**, **Uzm. Dr. Ömer Yıldız** ve **Uzm. Dr. Hayri Parlar**'a; eski uzmanlarım **Uzm. Dr. Özlem Yıldırım Türk**, **Uzm. Dr. Selçuk Görmez**, **Uzm. Dr. Onur Erdoğan**, **Uzm. Dr. Öcal Karabay** ve diğer uzman doktorlara,

Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın **Doç. Dr. Nurcan Arat**'a; T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı eski öğretim üyeleri Sayın **Prof. Dr. Vedat Aytekin**, **Prof. Dr. Saide Aytekin** ve **Prof. Dr. Murat Gülbaran**'a;

Şişli Etfal E.A.H.'deki İç Hastalıkları rotasyonum süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan Sayın **Prof. Dr. Yüksel Altuntaş**, **Doç. Dr. Sema Uçak Basat**, **Uzm. Dr. Berrin Karadağ**'a; 2. ve 3. İç Hastalıkları Kliniği'nde birlikte çalıştığım tüm **asistan doktor arkadaşlarıma**; ayrıca T.C. İ.B.Ü. Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde Sayın **Prof. Dr. Ferah Ece**, **Prof. Dr. Aslı Çurgunlu**, **Prof. Dr. Süheyla Güven Apaydın** ve **Yard. Doç. Dr. Züheyla Bingöl**'e,

Hastanede birlikte çok mutlu olarak ekip ruhu içinde çalıştığım İnvazif Kardiyoloji Laboratuvarında çalışan teknisyen, sağlık memuru, hemşire, sağlık personeli ve Prof. Dr. Nuran Yazıcıoğlu'nun ekibine; diğer tüm hemşire, sağlık personeline,

Beraber yürüdüğümüz bu asistanlık sürecinde, arkadaşım, dostum, kardeşim **Dr. Bingül Dilekçi**'ye,

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun eğitim hayatımda destekleri ile her an yanımda olan, bana güç veren sevgili babam **Haşım Memiç**, annem **Ayla Memiç** ve kardeşim **Bahadır Memiç**'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Kadriye Memiç

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	2
KISALTMALAR	4
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1.GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1 KARDİYOVASKÜLER HASTALIK	8
2.2 ATEROSKLEROZ	8
2.3 ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ	8
2.3.1 Erken aterotromboz	9
2.3.1.1 Endotel disfonksiyonu	9
2.3.1.2 Lipoprotein transportu ve proteoglikanlar	9
2.3.1.3 Ateromatöz plağın hücresel elemanları	9
2.3.2 İleri Aterotromboz	10
2.3.2.1 Vasküler yeniden şekillenme (Remodeling)	10
2.3.2.2 Neovaskülarizasyon (Yeni damar oluşumu)	11
2.3.2.3 Hücre ölümü (Apoptozis)	11
2.4 ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ	12
2.4.1 Yaş	13
2.4.2 Cinsiyet	13
2.4.3 Aile öyküsü	14
2.4.4 Hipertansiyon (HT)	14
2.4.5 Diyabetes Mellitus (DM), Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci	18
2.4.6 Obezite ve Fiziksel Hareketsizlik	23
2.4.7 Dislipidemi	25
2.4.7.1 Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)	26
2.4.7.2 Küçük yoğun LDL	27
2.4.7.3 Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)	28
2.4.7.4 Trigliserid (TG)	29
2.4.8 Sigara İçiciliği	29
2.4.9 C-reaktif protein (CRP)	30
2.4.10 Homosistein	31
2.4.11 Fibrinojen	32
2.4.12 Lipoprotein (a) (Lp a)	32
2.5 KORONER ARTERLER	33
2.5.1 Normal koroner arter	33
2.5.1.1 Koroner arter anatomisi	33
2.5.2 Koroner arter hastalığının ciddiyetinin değerlendirilmesi	34
2.5.2.1 Koroner anjiyografi	34
2.5.2.2 Koroner anjio skorlamaları	34
2.5.3 Koroner arter revaskülarizasyonu	35
2.5.3.1 KABG OPERASYONU	35
2.4.3.1.1 Tanım ve Tarihçe	35
2.5.3.1.2 KABG operasyon endikasyonları	36
2.5.3.1.3 KABG cerrahisinde kontrendikasyon	36
2.5.3.1.4 KABG cerrahisinde kullanılan greftler	36

2.5.3.1.5 KABG hastalarında aterosklerotik progresyon ve total oklüzyon	37
3. GEREÇ-YÖNTEM	38
3.1 Hasta Grubu	38
3.2 Çalışma Protokolü	39
3.3 İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri	40
4.2 Operasyon öncesi koroner anjiyografi bulguları	41
4.3 KABG cerrahisi sonrası verileri	41
4.4 Kontrol koroner anjiyografi bulguları	43
4.5 Greft açıklık oranına risk faktörleri / Gensini skor indeksi etkisi	45
4.5.1 Korelasyon analizi	45
4.5.1.1 Tıkalı greft sayısına göre korelasyon analizi	46
4.5.1.2 Tıkalı greft tipine göre korelasyon analizi	47
4.5.2 Regresyon analizi	48
4.5.2.1 Tıkalı greft sayısına göre regresyon analizi	49
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	55
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	55
8. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

Apo-B : Apolipoprotein-B
ACC/AHA: Amerikan Kalp Birliği
Anj-II: Anjiotensin-II
ark: arkadaşları
BKİ:Beden kitle indeksi
Cx: Sirküflex arter
CRP: C-reaktif protein
DHSI:Duvar hareket skor indeksi
DM: Diyabetes Mellitus
EF:Ejeksiyon Fraksiyon
EKG: Elektrokardiyografi
ESC/EAS: Avrupa Kalp Birliği/Avrupa Ateroskleroz Birliği
HbA1c : Hemoglobin A1c
HT: Hipertansiyon
HDL: Düşük dansiteli lipoprotein
Hs-CRP: High-sensitive CRP
ICAM-1 : İntraselüler adezyon molekülü-1
IDF: İnternational Diabetes Federation
IMA: İnteramamarian arter
IL: İnterlökin
KABG: Koroner arter by-pass greft operasyonu
KAH: Koroner arter hastalığı
KBY: Kronik böbrek yetersizliği
KV: Kardiyovasküler
KVC: Kalp damar cerrahisi
KDH:Kalp damar hastalığı
LAD: Sol ön inen arter
LDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
LIMA: Sol intermamarian arter
Lp (a): Lipoprotein a
LMCA: Sol ana koroner arter
LV: Sol ventrikül
LVH: Sol ventrikül hipertrofisi
MI: Miyokard İnfarktüsü
MMP: Matriks Metalloproteaz
MPS: Miyeloperoksidaz
MS: Metabolik sendrom
NO: Nitrit oksid
NF-κB: Aktive B hücreleri nuclear factor kappa hafif zincir arttırıcı
PAH(PDH): Periferik arter hastalığı
PKG:Perkütan koroner girişim
RCA: Sağ koroner arter
RIMA:Sağ intermamarian arter
SAP:Stabil Angina Pectoris
SVO: Serebrovasküler olay
NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
TEKHARF : Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri
TNF: Tümör nekrotizan faktörü
VCAM-1:Vasküler hücre adezyon protein
VLDL : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
VT:Ventriküler Taşikardi

ÖZET

Koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri ve koroner ateroskleroz ciddiyetinin uzun dönem greft açıklık oranına etkisi

Koroner arter hastalığı (KAH), tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. KAH'na sebep olduğu bilinen pek çok risk faktörü mevcuttur. Primer ve sekonder korunmada bu risk faktörlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Koroner arter by-pass greft (KABG) operasyonu geçiren hastalarda nativ arterler ve by-pass greftlerinde aterosklerotik süreç devam eder. KABG sonrası başarı, greft açıklığı ile doğru orantılıdır. Biz çalışmamızda, kişiye ait kardiyovasküler risk (KV) faktörlerinin ve koroner anjiyografide saptanan ateroskleroz şiddetinin, KABG cerrahisi sonrası uzun dönemde greft ömrüne etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya, 1990-2010 yılları arasında yapılan koroner anjiyografi sonucunda izole KABG cerrahisi gerçekleştirilen ve izleminde çeşitli nedenlerle koroner anjiyografileri yapılan 974 hasta (738 erkek, 236 kadın, yaş ortalaması 57.9 ± 9.0) dahil edildi. Hastalara ait demografik özellikler, risk faktörleri ve biyokimyasal değerler retrospektif olarak kaydedildi. Hastaların operasyon öncesi ve sonrası koroner anjiyografileri incelendi. KAH yaygınlığı, Gensini skor indeksi hesaplanarak belirlendi. KAH risk faktörlerinin, greft açıklık oranına etkisi analiz edildi.

Çalışmamızda, greft oklüzyon gelişimine risk faktörlerinden aile hikayesi ($p=0.005$), sigara ($p= <0.001$) ve yaş ($p=0.004$)'ın etkili olduğu bulundu. Tıkalı LIMA greft ile DM ($p=0.02$) ve gensini skor indeksi ($p=0.03$); Tıkalı SVG ile yaş ($p=0.002$), sigara ($p=0.002$), gensini skor indeksi ($p=0.002$) ilişkili bulundu. Koroner anjiyografi sonuçlarına göre hem erken hem de geç dönemde arteriyel greftlerin, venöz greftlerden daha yüksek oranda açıklık oranına sahip olduğu görüldü.

Sonuç olarak, aterosklerotik süreç multifaktöryeldir. KV risk faktörlerinin greft açıklık oranına etkisi sınırlı görünse de primer ve sekonder koruma için KAH risk faktörleriyle mücadeleye devam edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Kardiyovasküler risk faktörleri, Koroner arter bypass greft

ABSTRACT

The effect of cardiovascular risk factors and coronary atherosclerosis severity on long-term patency rates of grafts after coronary artery bypass grafting.

The coronary artery disease (CAD) is known as the most important reason of mortality and morbidity in all world. There are many risk factors causing CAD. These risk factors should be known well for primary and secondary prevention. Atherosclerosis continue to progress in the native arteries and graft arteries after the coronary artery by-pass grafting (CABG). Success is directly proportional to graft patency after CABG. In our study, we investigated the effects of cardiovascular (CV) risk factors and coronary atherosclerosis severity determined coronary angiographically on long term graft life after CABG.

The study included 974 patients (738 male, 236 female, mean age 57.9 ± 9.0 years) undergoing CABG between 1990-2010 years and had control coronary angiography in follow-up. Patient's demographics data, CV risk factors and biochemical parameters were recorded retrospectively. The results of coronary angiography before and after operation were examined. CAD severity score was calculated by using Gensini score index. The effect of CAD risk factors on graft patency rate was analyzed.

In our study, family history ($p=0.005$), age ($p< 0.001$), and smoking ($p=0.004$) were effective in the development of all graft occlusion. Tip 2 DM ($p= 0.02$) and gensini score index ($p=0.03$) were effective in the development of LIMA graft occlusion. Age ($p=0.002$), smoking ($p=0.002$), gensini score index ($p=0.002$) were effective in the development of SVG graft occlusion. According to early and late results of control coronary angiography, patency rate of arterial grafts was found to be higher than patency rate of venous graft.

As a conclusion, atherosclerotic process is multifactorial. Although CV risk factors have a limited effect on patency rate of graft, for primary and secondary prevention CAD risk factors should be continued to struggle against.

Key words: Coronary artery disease, Cardiovascular risk factors, Coronary artery bypass grafting

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner Arter Hastalığı, son yıllarda gerek gelişmiş batı ülkelerinde gerekse de ülkemizde mortalite ve morbiditenin en başta gelen nedeni olarak dikkat çekmektedir. Kalp damar hastalığı (KDH), tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastaneye yatış ve ölümlerin en önemli nedenidir.

KAH'nın en önemli nedeni olan ateroskleroz, progresif dejeneratif bir hastalık olup damar lümeninde daralma veya oklüzyon nedeniyle ciddi miyokardiyal hasar ve beraberinde mortalite veya morbidite artışına neden olmaktadır¹. Erişkin nüfusun önemli bir bölümünün bu hastalıktan aktif yaşlarda, orta yaş ve erken yaşlılık dönemlerinde etkilenmesi olayın ekonomik boyutunu artırmaktadır. Bu kadar önemli bir sağlık sorununda, son derece yüksek maliyetle yürütülebilen tedavi çalışmalarından çok primer ve sekonder korunma çalışmalarına da ağırlık verilmesinin gereği açıktır².

Primer korumanın en başta gelen amacı, KAH risk faktörlerinin gelişmesini önlemektir. Sağlıklı bir yaşam tarzının özellikleri artık tüm dünyada kabul görmüştür. Bunlar: sigara içilmemesi, sağlıklı beslenme, vücut ağırlığının kontrolü ve uygun düzeyde egzersizdir. Hasta eğitimi çocukluk çağından başlayarak tüm aileyi kapsamalıdır. Primer korumada hekime düşen görev, özellikle yüksek riskli kişilerle yakından ilgilenerek, bu kişileri, düzenli aralıklarla risk faktörleri açısından izlemek ve araştırmaktır. KAH tanısı konmuş olan kişilerde sekonder korumanın amacı da, koroner arterdeki aterosklerotik sürecin ilerlemesini ve bunun üzerine eklenen trombotik olayları azaltmaktır. Böylelikle gerek ölümcül olmayan majör iskemik olayların tekrarı, gerekse de kardiyak ölüm oranını düşürmek hedeflenmelidir.

Son iki dekatta, KAH'na yol açan risk faktörlerini tanımlamada çok büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlenmiştir. Risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen olarak sınıflandırılmıştır. Buna rağmen geleneksel risk faktörü taşımayan hastalarda da görülebilen KAH sonucunda da, KV riski daha iyi tahmin ettirecek yeni göstergeler tanımlanmıştır.

Koroner arterlerdeki fonksiyonel daralma için tercih edilebilecek iki yöntem perkütan koroner girişim (PKG) ve koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisidir. 1968'den beri değişik tekniklerle uygulanan KABG ve 1978 yılından bu yana uygulanmakta olan PKG ile yapılan koroner revaskülarizasyon hastalarda klinik olarak düzelme sağlasa da uzun dönemde sağlanan yarar kaybolabilmektedir³. KABG sonrası başarı greft açıklığıyla orantılıdır⁴. KABG cerrahisi sonrası erken dönemdeki greft açıklık oranlarına pek çok faktör etkili olmakla birlikte, uzun dönemde greftlerin açıklığını belirleyen en önemli faktör aterosklerozdur⁵. Birçok araştırmada, koroner aterosklerozun oluşmasında önemli olan birçok KV risk faktörü ve biyokimyasal parametrelerin gösterilmesine karşın bu risk faktörlerinin KABG ve PKG girişim sonrası ateroskleroz progresyonu üzerindeki etkileri konusunda çelişkili sonuçlar olup, ateroskleroz progresyonuna net etkileri bilinmemektedir⁶.

Sonuç olarak, KABG cerrahisi geçiren hastalarda nativ arterler ve bypass greftlerinde aterosklerotik süreç devam etmektedir. Bu aterosklerotik sürecin devamında kişiye ait değiştirilebilir risk faktörleriyle birlikte operasyon öncesi KAH'ı yaygınlığı ve ciddiyeti etkili olabilmektedir. Bizde çalışmamızda, kişiye ait KV risk faktörlerinin ve koroner anjiyografide saptanan ateroskleroz şiddetinin KABG cerrahisi sonrası uzun dönemde greft ömrüne etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

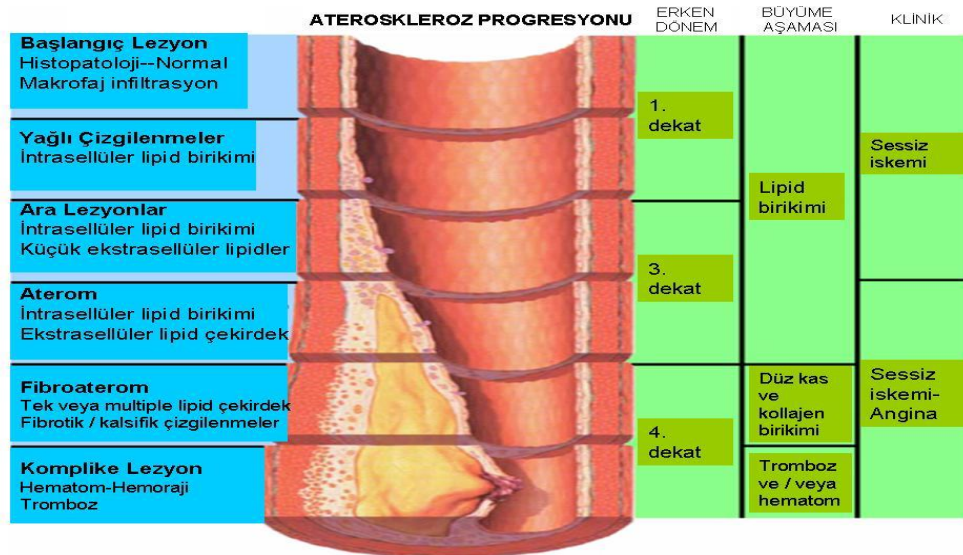
Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, 2020 yılında dünya üzerindeki tüm ölümlerin % 36'sı KV hastalıklara bağlı olarak gerçekleşecektir. KV hastalıklardan ölümlerin %20 kadarı serebrovasküler, %50'si KAH nedeniyle olmaktadır⁷. 1990 yılında başlatılan Türk erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) adlı çalışmanın 2009 yılında güncellenen verilerine baktığımızda, ülkemizde yaklaşık 3,1 milyon KDH bulunduğunu, bu sayının % 6,4 oranında yıllık artış gösterdiği ve yılda 190 bin kişinin KDH nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Aynı zamanda, ülkemizde 45-74 yaş arası kişiler koroner mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede bulunmaktadır. Türkiye'de önümüzdeki 10 yılda KAH sayısının, iki kat artış göstererek 5-6 milyona ulaşması beklenmektedir. Bu durumda gerek bilim adamları gerekse endüstri, KDH konusuna büyük ilgi duymakta ve her gün bu hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik yeni gelişmeler kaydedilmektedir⁸.

2.2 ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz; büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını, sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını tutar. Başlangıç lezyonu endotel disfonksiyonudur. Esas olarak lipid çekirdek ve fibröz kapsülden oluşan, makrofaj ve T hücreleri gibi inflamatuvar hücre infiltrasyonunun olduğu fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir hastalıktır.⁹

2.3 ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ

Ateroskleroz, yaşamın oldukça erken dönemlerinde koroner arterler ve diğer arteriyel yataklarda yağlı çizgilenmeler ile başlar. Yağlı çizgilenmeler ve daha gelişmiş bazı lezyonlar çeşitli otopsi çalışmalarında; erkeklerde adolesan çağların sonunda ve 20 yaşların başında, kadınlarda ise 20 yaşların sonunda ve 30'lu yaşların başında tespit edilmiştir^{10,11}.



Şekil 1 Ateroskleroz Progresyonu

2.3.1 Erken aterotromboz

2.3.1.1 Endotel disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, aterotrombozun ilk belirtisi olarak kabul edilmektedir. Normal endotel damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşturmasının yanında otokrin ve parakrin salgılar yapan bir organdır. Kan akışkanlığı, vazomotor tonus düzenlenmesi, anti-inflamatuar ve antitrombotik görevleri bulunmaktadır. Bu fonksiyonların büyük bir kısmını nitrik oksit (NO) üzerinden gerçekleştirmektedir.^{12,13} Endotel disfonksiyonu başladıktan sonra, endotelde NO salınımı azalır ve akım aracılı vazodilatasyon bozulur.

Tablo 1 Endotelden Salgılanan Mediyatörler

1. Vazomotor tonus	NO, PGI ₂ , TXA ₂ , ET-1, C-NP, Anjiyotensin II
2. Koagülasyon	NO, t-PA, Heparin, PAI-1, TF, VWF, Trombomodülin
3. İnflamasyon	MCP-1, VCAM-1, İCAM-1, E-selektin, TNF-alfa, IL1-6

(NO:Nitrikoksit;PGI₂:Prostosiklin;TXA₂:TromboksanA₂;ET-1:Endotelin1; t-PA:Doku Plazminojen aktivatörü; PAI1:Plazminojen aktive inhibitör-1;TF:Doku faktörü;VWF:Von-Willebrand faktör;MCP1: Monosit kemotaktik protein; VCAM-1:Vasküler hücre adezyon protein1; ICAM1:İntersellüler adezyon molekül 1; TNF-alfa:Tümör nekroz faktör;IL:İnterlökin)

Normal bariyer fonksiyonları kaybolan endotelde aterojenik partiküllere karşı geçirgenlik artar. ET-1 ve anjiotensin II ekspresyonu artar. Vazokonstriktör cevapta artışın yanısıra bu medyatörler büyüme faktörlerini aktive ederler. Aktive endotelden, NF- κ B'nin aşırı salgılanması, adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, Selektinler), büyüme faktörlerinin (TNF- α ,PDGF) ve kemotraktanların (MCP-1, M-CSF, IL- β , IL-8, IL-6, IL-18, IF- γ) artmış salınımına neden olur. Disfonksiyone endotel, antikoagülan özelliklerini kaybeder; PAF, PAI-1, VWF, TF ve trombomodulin aşırı salgılayarak prokoagülan bir ortam oluşmasına neden olur.^{14,15,16,17,18}

2.3.1.2 Lipoprotein transportu ve proteoglikanlar

Normal fonksiyonu bozulmuş endotelden LDL transportu, ateroskleroz patogenezinde en önemli mekanizmadır. LDL transportu, Apo B'nin proteoglikanlar, kollajen ve fibronektin gibi matriks proteinleriyle iyonik etkileşmesi sonucu oluşmaktadır. Proteoglikanlar endotelial bazal membranda ve internal elastik laminada bol miktarda bulunur. Bu etkileşim, aterosklerotik süreçte intimada LDL toplanması dışında inflamatuvar reaksiyonları tetiklemesi ve köpük hücrelerinin oluşması açısından da çok önemlidir.^{19,20}

2.3.1.3 Ateromatöz plağın hücresel elemanları

Aterogeneze en erken yanıtlardan biri Kemik iliği (Kİ) kaynaklı hücrelerin ateromatöz plak bölgesine göçüdür. Makrofajların aterosklerotik plak bölgesine toplanmasını sağlayan en önemli uyarı MCP-1 salınımıdır. MCP-1 esas olarak disfonksiyone endotelden salınmakla birlikte düz kas hücreleri ve makrofajlardan da salınmaktadır. NF- κ B aracılı IL-1 β , ICAM-1 ve VCAM-1 salınması aterosklerotik plak bölgesine gelen inflamatuvar hücrelerin

adhezyonunu sağlar. Makrofajlar okside LDL'yi içine alırken, aynı zamanda LDL'nin oksidasyonunda da görev alır. Normalde endotelden salınan NO, antioksidan özellikler gösterir ancak makrofajlardan salındığında oksidan özellikler gösterir ve LDL'yi okside eder. Okside LDL'yi çöpçü reseptörleriyle alan makrofajlar inflamatuvar biyomarkerler salgılayarak media tabakasında düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve intimaya göçüne neden olur.^{21,22,23,24} Ayrıca miyeloperoksidaz, lipooksijenaz ve NADPH oksidaz gibi enzimler LDL oksidasyonunda görev alır. Makrofajlar olayın sonunda lipid ile dolu köpük hücreleri halini alır ve 'foamy cell' olarak adlandırılır.^{25,26}

T hücreleri aterosklerozun başlangıcından itibaren vardır ancak makrofajlara göre sayıları daha azdır. T hücrelerinden, makrofajlardan salınan IL-12 ve IL-18'e cevap olarak IF- γ , TNF- α , IL-2-4-6-8-10 ve PDGF salgınır. Bu inflamatuvar sitokinler aterosklerotik plağın progresyonunda görev alırlar. Ayrıca PDGF vasküler düz kas hücreleri için bir uyarandır.^{27,28}

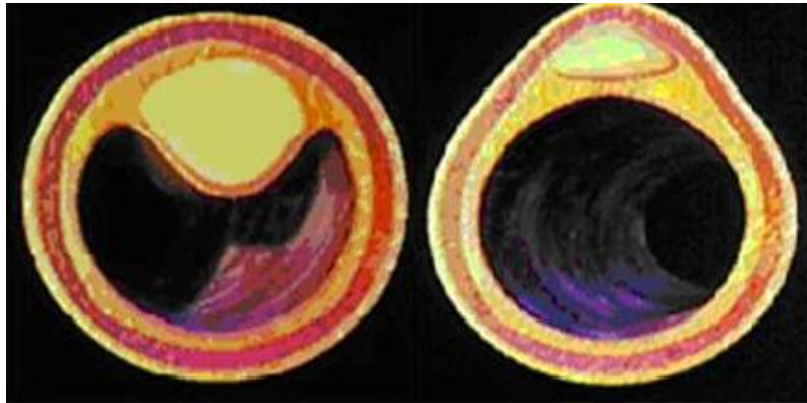
Vasküler düz kas hücreleri normalde aterom plağından internal elastik lamina ile ayrılmıştır. Hastalığın erken dönemlerinde düz kas hücreleri özellikle PDGF'ye yanıt olarak plak bölgesine göç eder ve proliferasyona başlar. Düz kas hücreleri, fibröz doku (ekstraselüler matriks) üretimini artırarak plağın fibröz kepini oluşturur. Böylece plak stabilizasyonunda ve plak progresyonunda görev alır. Ayrıca rüptüre plaklarda aterom plağının iyileşmesi düz kas hücreleri tarafından sağlanmaktadır. Rüptür atakları sonrası düz kas hücreleri tarafından oluşturulan ekstraselüler matriks ile plak stabilizasyonu sağlarken bir yandan da plağın hızlı büyümesine neden olur.²⁹

2.3.2 İleri Aterotromboz

2.3.2.1 Vasküler yeniden şekillenme (Remodeling)

Aterom plağının damar duvarının lümenini tıkamaksızın dışarı doğru genişlemesi ekspansif (pozitif) remodeling olarak bilinirken, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi restriktif (negatif) remodeling olarak tarif edilir.

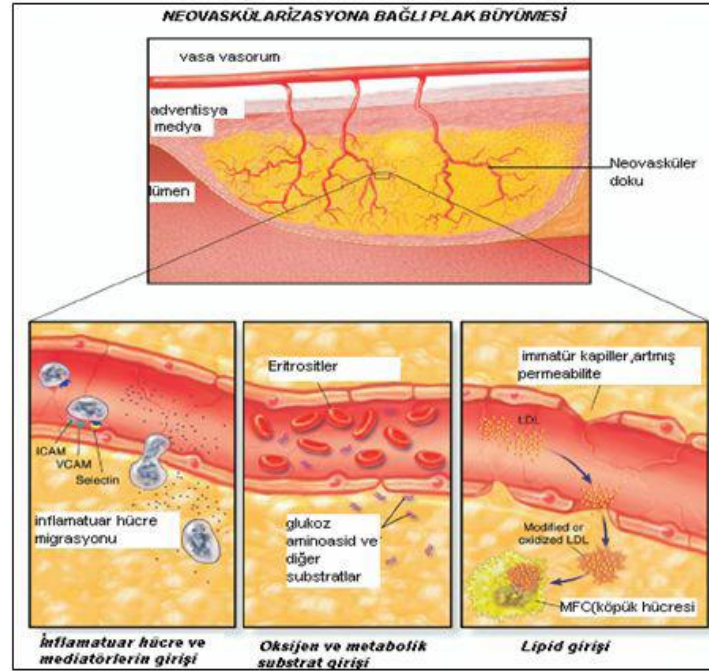
Pozitif vasküler yeniden şekillenme gösteren plaklarda daha çok lipid çekirdek ve makrofaj, daha az düz kas hücresi ve fibröz doku izlenmiştir. Ayrıca pozitif remodeling paterni gösteren plaklar, negatif remodelinge uğrayan plaklara göre daha yüksek serum MMP-2 ve MMP-9 seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur^{23,30}. Yapılan çalışmalar sonucunda, pozitif remodeling gösteren plaklar, plak yırtılması ve akut koroner olay gelişmesi açısından yüksek riskli kabul edilmektedir.^{25,31}



Şekil 2 Pozitif ve Negatif Remodeling

2.3.2.2 Neovaskularizasyon (Yeni damar oluşumu)

Normal bir damarda adventisya ve tunika medyanın eksternal elastik laminaya komşu bölümü vasa vasorumlar aracılığıyla beslenir. Endotel ve tunika medyanın internal elastik laminaya komşu kısmı damar lümeninden difüzyonla beslenir (Difüzyon mesafesi, yaklaşık olarak 100 µm).³² Ateroskleroza bağlı damar duvarındaki kalınlaşmalar difüzyon mesafesini artırır. Difüzyon mesafesi bozulduğundan, vasa vasorumlar tunika medya tabakasını geçerek plak içine kadar uzanır. Bu olaya plak neovaskularizasyonu adı verilir. (Şekil 3) Oluşan bu yeni damarlar iyi gelişmemiş, kanamaya ve sızdırmaya müsait damarlardır.



Şekil 3 Neovaskularizasyona Bağlı Plak Büyümesinin Mekanizması

2.3.2.3 Hücre ölümü (Apoptozis):

Aterosklerozun ilerlemesi sırasında makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerde apoptotik ölümler izlenmektedir. Apoptoza bağlı hücre ölümü plağın stabil yapısını bozar ve plak yırtılmasına zemin hazırlar. Lipid ile dolu makrofajların ölümü daha büyük çekirdek oluşumuna ve TF aşırı üretimine neden olur. Böylece lipid çekirdeğin trombojenik özellikleri artırılmış olur. Makrofajlarda apoptotik ölümler arttıkça Kİ'den bu bölgeye bol miktarda monosit gelir ve doku makrofajlarına dönüşerek okside LDL alımına devam eder. Bir yandan apoptoz ile makrofajlar ölürken bir yandan da yeni makrofajların toplanması ve inflammatuar biyomarkerlerin azalmayıp aksine yükselmesi aterosklerotik olayın ve plağın rüptüre meyilli hale gelmesine neden olur. Apoptotik hücre ölümü, plağın asellüler hale gelmesinden ziyade aterosklerotik plağın hızlı büyümesine ve rüptüre yatkınlığının artmasına neden olmaktadır. Düz kas hücrelerinin ölümü ekstraselüler matriks üretiminin azalmasına dolayısıyla fibröz şapkanın zayıflamasına; endotel hücrelerinin ölümü ise plak erozyonuna neden olur.³³

2.4 ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

KAH ve komplikasyonlarında, önemli yer tutan aterotrombozun patogenezinde bilgilerimizin artması ve Framingham Kalp Çalışması gibi epidemiyolojik kohort çalışmaların verilerinin yayınlanması ile “KV risk etmenleri” başlığı ortaya çıkmıştır. Bu faktörler, aterosklerozun başlamasını, ilerlemesini ve daha karmaşık hale gelmesini kolaylaştıran ve bir araya geldikleri takdirde vasküler olay geçirme riskini kat kat artıran etkenlerdir³⁴. KAH’da rol oynayan aterosklerozun etyopatolojisi kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte, gelişimini etkileyen bir takım önemli risk faktörleri bilinmektedir³⁵. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü gibi değiştirilemeyen; Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi, sigara, şişmanlık, fiziksel hareketsizlik gibi değiştirilebilen klasik risk faktörleri vardır. Bunun yanı sıra hastanın, aterojen lipoproteinlerinin miktarını (küçük yoğun LDL, apo B), koagülasyon ve fibrinolitik aktivitesini (t-PA, PAI-1, fibrinojen), vasküler endotel fonksiyonlarını (homosistein, Lp(a)) ve inflamatuvar yanıtını (hs-CRP, MPO) belirleyen yeni risk etmenleri de günlük pratiğe yavaş yavaş girmektedir³⁶.

KDH’ı en az %80 oranında risk faktörlerine bağlı olarak gelişir. KV risk faktörlerinin gelişiminin önlenmesi, kontrolünün sağlanması ile KDH’a bağlı morbidite ve mortaliteyi %80-90 oranında azalttığı bilinmektedir³⁷. Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Avrupa Kalp Birliği (ESC) tarafından risk faktörleri sınıflandırılmıştır (Tablo 2 ve Tablo 3).

Tablo 2 Amerikan Kalp Birliği (AHA) Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri
(Ashley EA³⁸, Niebauer J.London Remedica 2004.)

Major bağımsız risk faktörleri	Öngördürücü risk faktörleri	Olası risk faktörleri
Sigara	Fiziksel hareketsizlik	Fibrinojen
Hipertansiyon	Şişmanlık	CRP
Total kolesterol ve LDL yükselme	Erken KAH olan aile öyküsü	Homosistein düzeyinde artma
HDL düşüklüğü	Etnik köken	Lipoprotein (a) düzeyinde yükseklik
Diyabetes Mellitus	Psikososyal faktörler	
İleri yaş		

Tablo 3 Avrupa Kalp Birliği (ESC) Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri
(Ashley EA³⁸, Niebauer J.London Remedica 2004.)

Yaşam tarzı	Biyokimyasal veya Klinik Özellikler (Değiştirilebilir risk faktörleri)	Kişisel Özellikler (Değiştirilemez risk faktörleri)
Doymuş yağ ve kaloriden zengin diyet	Kan basıncında yükselme	Yaş
Sigara	Plazma Total kolesterol ve LDL kolesterol yükselme	Erkek cinsiyet
Aşırı Alkol tüketimi	HDL düşüklüğü	Erken yaşta KAH aile öyküsü (erkek < 55, kadın < 65 yaş)
Fiziksel hareketsizlik	Plazma TG yükselme	Erken yaşta KAH ya da aterosklerotik hastalık
	Hiperglisemi Diyabetes Mellitus/Şişmanlık	
	Trombojenik faktörler	

2.4.1 Yaş

KAH insidansının yaşla birlikte arttığı yaygın bir görüştür³⁹. Son yıllarda daha genç yaşlarda görölme sıklığı da artmıştır.²⁷ Yapılan çalışmalarda gençlerde daha çok tek damar hastalığının ortaya çıktığı, KAH risk faktörlerinin ise yaşlı hastalarda görüldüğü izlenmiştir^{27,40}.

ACC/AHA kılavuzlarında, erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda 55 yaş ve üstü KAH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında, yaşın en önemli bağımsız risk faktörü olduğu ve her 1 yaş artışında KAH riskinin erkeklerde %6,6, kadınlarda ise %4,7 arttığı belirtilmiştir^{41,42}.

2.4.2 Cinsiyet

Kadınlarda, KDH erkeklere oranla on yıl daha geç ortaya çıkmakta, buna bağlı olarak MI ve ani ölüm gibi ciddi komplikasyonlar da erkeklere göre daha geç görölmektedir.^{43,44} Buna rağmen, KDH kadınlarda en çok ölüme yol açan hastalıkların başında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan istatistiklerde, genç kadınlarda da KDH'a bağlı morbidite ve mortalitede artış olduğu ve bu grup hastalıkların her yaştaki kadınlar için en önemli ölüm nedeni olmaya başladığı görölmektedir.^{31,32,45}

52 ülkede MI'ne neden olan risk faktörlerinin araştırıldığı INTERHEART çalışmasında, 60 yaşından genç kadınlarda dislipidemi ve sigara gibi bazı konvansiyonel risk faktörlerinin erkeklere oranla daha az bulunduğu görölmüştür. Bu çalışmaya göre; 60 yaşın altındaki kadınlarda MI prevalansının erkeklere oranla düşük olması %80 oranında bu risk faktörlerinin azlığına bağlıdır.⁴⁶ Fakat, günümüzde şişmanlık, metabolik sendrom (MS) ve sigara içiciliğinin kadınlarda yaygınlaşması sonucu, her yaş grubundaki kadınlarda KDH'a bağlı morbidite ve mortalite artmaktadır. Bu da KDH'dan korunmada risk faktörlerinin azaltılmasının en az erkekler kadar kadınlarda da önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Mikroskopik olarak değerlendirildiğinde, plakların erkeklerde kadınlardan daha hızlı ilerlediği kanıtlanmıştır⁴⁷. Framingham Çalışmasına göre KDH nedeniyle ölen kadınların %63'ünde olay öncesinde bir semptom bulunmamaktadır.³² Ayrıca ani kardiyak ölüm sonucu ölen kadınlarda olay öncesinde yapısal kalp hastalığı öyküsü olması, erkeklere oranla çok daha azdır.⁴⁸

2.4.3 Aile öyküsü

Baba veya birinci derece erkek akrabalarda <55 yaşta, anne veya birinci derece bayan akrabalarda <65 yaşında KAH varlığı; KAH için risk faktörü olarak kabul edilir^{49,50}. Erken KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3- 1,6 kat arttırmaktadır^{51,52}. Erken yaşta KDH'ı olan yakın sayısı arttıkça veya ailede KDH'na yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün değeri artar⁵³. 35'in üzerinde vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışmada, KAH ile ailede birinci derece yakınlarında erken başlangıçlı KDH hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder⁵⁴. Aile hikayesinin, KAH gelişimine yol açmasında genetik faktörlerle birlikte ailenin yaşam şekli ve beslenme alışkanlıkları da çok önemli bir role sahiptir. Bundan dolayı, aile öyküsü değiştirilebilir KAH risk faktörü olarak sayılabilir. Williams ve arkadaşları, erken KDH'ı öyküsü bulunan aileler üzerinde yaptıkları incelemede, sadece % 10 ailede KV hastalık risk faktörü olmadığını saptamıştır⁵⁵. Bu bakımdan, erken yaşta KDH'ı saptanmış bireylerin birinci derece akrabaları risk faktörleri açısından taranmalıdır.

2.4.4 Hipertansiyon (HT)

Hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzerinde, diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanımına ihtiyacı olması şeklinde tanımlanır. 2003 yılında Yüksek Kan Basıncının Belirlenmesi Değerlendirilmesi ve Tedavisinde Ulusal Komite'nin (The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure-JNC 7) bildirisinde HT; Prehipertansiyon, Evre 1 ve Evre 2 HT olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. (Tablo 4). 2007 yılında yayınlanan Arteriyel Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu'nda ise Yüksek Normal, Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 olarak 4 grup olarak sınıflandırma yapılmıştır. (Tablo 5)

Tablo 4 JNC-7 Hipertansiyon Sınıflaması

JNC 7-2003	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diyastolik kan basıncı (mmHg)
Normal	< 120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 HT	140-159	90-99
Evre 2 HT	>160	>100

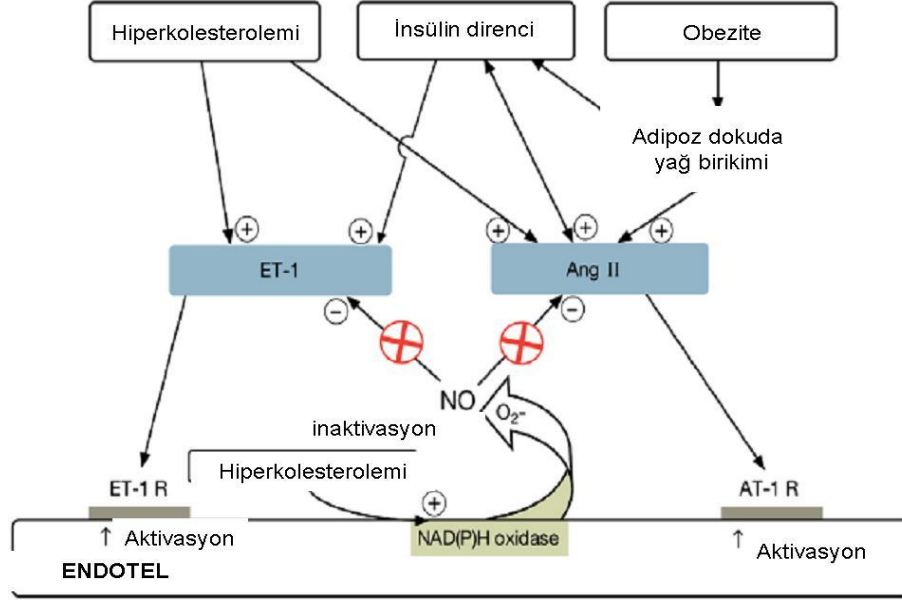
Tablo 5 Arteriyel Hipertansiyon 2007 Tedavi Kılavuzu'na göre Hipertansiyon Sınıflaması

	Sistolik Kan basıncı (mmHg)	Diyastolik Kan basıncı (mmHg)
Optimum	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Yüksek Normal	130-139	85-89
Evre 1 HT	140-159	90-99
Evre 2 HT	160-179	100-109
Evre 3 HT	≥ 180	≥ 110
İzole sistolik HT	≥ 140	< 90

Yurt dışında yapılan çalışmalarda, HT sıklığı 45 yaşına kadar erkeklerde, 45 yaşından sonra da kadınlarda daha yüksek bulunmuştur.³³ TEKHARF çalışmasının sonuçlarına göre; Türkiye'de her yaş grubunda HT prevalansı kadınlarda erkeklerden daha fazladır.⁵⁶

HT, KAH için bilinen önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. HT, endotel disfonksiyonuna, endotel lipoprotein geçirgenliğinde artışa, oksidatif strese artışa neden olarak akut plak rüptürünü tetikler. Miyokard duvar stresini ve miyokard oksijen ihtiyacını artırarak da koroner olaylara etki eder.

HT ve dislipidemi çoğu hastada insülin direnci ile birlikte dir. Bu birliktelikte insülin direncinin ortak patofizyolojik mekanizmada yer alması etkilidir⁵⁷. Artmış Renin-Anjiyotensin aktivitesi, Tip 2 DM ve insülin direnci gelişiminde rol oynar⁵⁸. Hiperkolesterolemi ve insülin direnci durumunda dolaşımda ET-1 ve Ang II artar, NO inaktive olur (Şekil 4). NO'nun ET-1 ve Anj II üzerindeki inhibitör etkisi azalır⁵⁹. Böylece damar tonusundaki artma ile kan basıncında yükselme meydana gelir. Pro-oksidan aktiviteye sahip enzimlerin (NADPH oksidaz) artmış aktivitesi superoksit anyonlarının üretimini artırır. Aynı zamanda, Ang II ile ilişkili adiponektin salınımında azalma insülin direnci ve kan basıncında yükselmeye neden olur⁶⁰. Iwashama ve ark.⁶¹ yaptığı çalışmada da insülin direncinden bağımsız olarak normatansif ve hipertansif hastalarda sistemik dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonu kan basıncında yükselme ile ilişkilendirilmiştir. Şişman kişilerde de biyokimyasal düzeyde leptin düzeyinde artış, insülin direnci, serbest yağ asidi seviyesinde artış HT gelişimine katkıda bulunur.^{62,63}



Şekil 4 Hiperkolesterolemi, İnsülin direnci, Obezite vazoaktif sistem üzerindeki etkisi (ET-1: Endotelin 1; Ang II: Anjiyotensin II; NO: Nitrik oksit; ET-1 R: Endotelin 1 reseptör; AT-1 R: Anjiyotensin II) (M. John Chapman⁶⁴, *Pharmacology & Therapeutics* 117 (2008) 354–373)

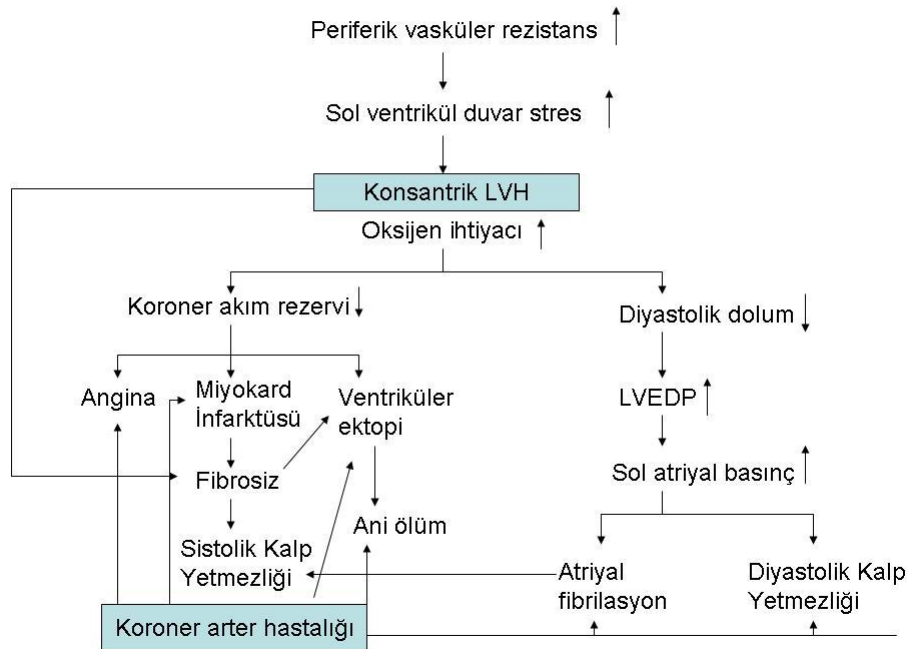
KV risk, hipertansif organ hasarı ve ek risk faktörleri ile daha da artar. Hipertansif hastaların % 75'i lipid düşürücü tedavi almaktayken, % 25'i DM'e sahiptir⁶⁵. HT; MI, serebrovasküler olay (SVO), sistolik-diyastolik kalp yetmezliği ve periferik damar hastalığı (PDH) gelişimine katkıda bulunur (Şekil 5). KAH semptom ve bulgusu olsun olmasın, tüm yaş ve etnik gruplardaki erkek ve kadınlarda mortaliteyi artırır.

Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri	Subklinik Hedef Organ Hasarı
Sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyesi Yaş- erkek > 55, kadın >65 Sigara Dislipidemi Aile hikayesi Abdominal Obezite Diabetes Mellitus C-reaktif protein ≥ 1 mg/dl	Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) Arteriyel duvar kalınlaşması veya ateroskleroz (USG ile saptanan) Hesaplanan GFR <60 ml/min/1.73 m ² Mikroalbuminüri
Klinik Hedef Organ Hasarı	
Serebrovasküler hastalık İskemik inme Serebral hemoraji Geçici iskemik atak Angina-Kalp yetmezliği MI ve Akut Koroner Sendrom	Renal hastalık Diyabetik nefropati Kronik böbrek hastalığı Proteinüri (> 300 mg/24h) Periferik arteriyel hastalık Retinopati Papilödem

Şekil 5 Hipertansiyonu Olan Hastalarda Kardiyovasküler Risk Derecelendirmesi (2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21:1011,2003)

Yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğunda, sistolik ve diyastolik kan basıncının KV risk üzerine birlikte katkısının fark edilmesi üzerine risk stratejileri belirgin olarak değişmiştir⁶⁶. Framingham çalışmasında, yüksek normal kan basıncı (Sistolik kan basıncı 130-139 mmHg, diyastolik kan basıncı 85-99 mmHg) olan kişiler sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldığında, KV hastalık açısından 2 kat artmış riske sahip bulunmuştur⁶⁷. Diyastolik kan basıncındaki 15 mmHg'lik artış reinfarkt riskini %40 artırırken, sistolik kan basıncında 25 mmHg'lik artış bu riski %37 artırmaktadır⁶⁸. HT'a bakış açısı geçmişin aksine, sistolik basıncın ve nabız basıncının diyastolik kan basıncından daha fazla önemli olabileceğinin anlaşılması ile de değişmiştir. İzole sistolik HT, özellikle toplam KV mortalite ve inme sonuçları açısından diyastolik kan basıncı kadar önemlidir⁶⁹. İzole sistolik HT'da periferik direncin artması veya ortalama arteryel basıncın yükselmesinden bağımsız olarak arteryel elastisite bozulur.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı, kalp yetmezliği ve KV olayların gelişiminde bağımsız risk faktörüdür. Aynı zamanda artan nabız basıncı da arteriyel katılığın (stiffness) bir işareti olarak KAH'nı tahmin eden bir faktör olarak önem kazanmaktadır⁷⁰. Nabız basıncı, ilk ve tekrarlayan MI'ın da güçlü ön gördürücüsüdür⁷¹. Bu veriler arteryel kompliyans ve sertliğin sol ventrikül hipertrofisi (LVH) gelişimi kadar aterogenezdeki önemini de vurgulamaktadır. Yüksek kan basıncının yol açtığı LVH, hücrese düzeyde meydana gelen değişimlerin yanında, klinik olarak da bir dizi olaya yol açmaktadır.(Şekil 6) Bu sebeptendir ki; LVH, KV mortalite ve morbitidede bağımsız bir risk faktörü olarak, KV mortaliteyi yaklaşık 2 kat artırmaktadır⁷².



Şekil 6 Hipertansiyon ve Sol Ventrikül Hipertrofisi (J Clin Hypertens@2005)
(LVH: Sol ventrikül hipertrofisi, LVEDP: Sol ventrikül diyastol sonu basınç)

HT tedavisi ile ilgili öneriler, kılavuzlarda kadınlar ve erkekler için benzer şekildedir⁷³. Tedavi ile istenen kan basıncı hedefi 140/90 mmHg ve altı olarak belirlemiştir. Ancak, DM ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) durumunda 130/80 mmHg'nin altı hedeflenmektedir^{72,74}.

Özellikle, yaşlı kadınlarda HT kontrolünün daha kötü olduğu; 70 yaşın üstündeki hipertansif kadınların sadece %29'unda hedef kan basıncı değerlerine ulaşılabildiği bildirilmiştir.⁷⁵

2.4.5 Diyabetes Mellitus (DM), Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci

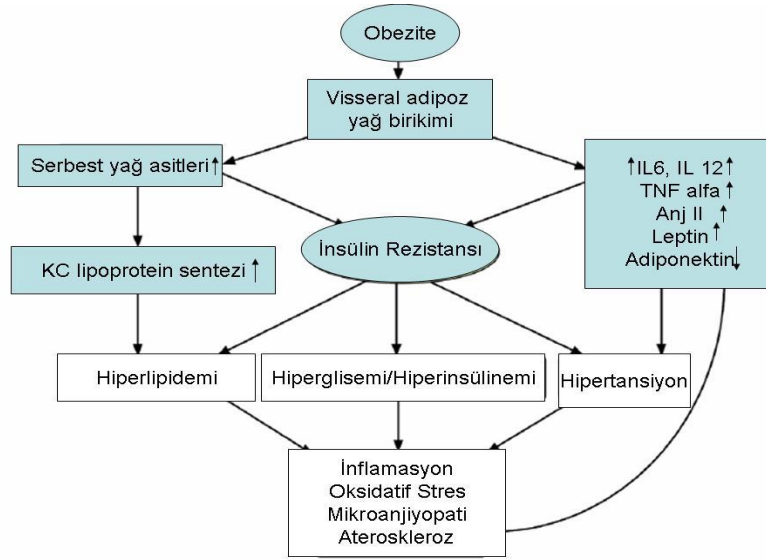
Tip 1 ve Tip 2 DM, KAH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür^{76,77}. Bozulmuş glukoz metabolizması, bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu da artmış KAH riski ile ilişkilidir⁷⁸. Avrupa'da 110 merkezde, 25 ülkede yapılan çalışmanın sonucunda kardiyoloji muaynesine başvuran 4961 hastanın % 31'inde bilinen Tip 2 DM olduğu, %36'sına glukoz metabolizma bozukluğu ve % 22'sine ilk DM tanısı konduğu belirtilmiştir⁷⁸. Diyabetik hastalarda tüm ölümlerin⁷⁹ ve hastaneye yatışların % 80'inden KAH'ı sorumludur. Diyabetik erkeklerde KV hastalık riski 2-3 kat artarken, kadınlardaki risk artışı 3-7 kattır. Diyabet öyküsü, kadınlarda KV mortaliteyi %37 oranında artırmaktadır. Kadınlarda var olan bu artmış mortalitenin cinsiyete özgü artış mı olduğu yoksa diyabetik kadınlarda eşlik eden risk faktörlerinin erkeklerden daha fazla olmasına mı bağlı olduğu kesin değildir.^{80,81}

Yedi binden fazla koroner arterin otopsi örneğinin incelendiği bir çalışmada, KAH prevalansının düşük veya yüksek olmasından bağımsız olarak, diyabetiklerde arterlerdeki lezyonların daha yaygın olma eğiliminde olduğu saptanmıştır⁸². Endotel disfonksiyonu ile birlikte endotel erozyonunun da plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Framingham çalışmasına göre, diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara kıyasla yaklaşık 4 kat daha fazla ek KV risk faktörü saptanma olasılığı vardır. MRFİT çalışmasına göre erkeklerde, diyabet haricinde üç risk faktörünün bulunması KAH'a bağlı ölüm riskini üç kat artırmaktadır⁸³. Diyabetik hastaların önemli bir yüzdesinin ölüm nedeni akut koroner sendrom (AKS)'dur. AKS'u olan hastaların % 30'u diyabetiktir. Diyabetik hastalarda MI sonrası hayatta kalma ve tekrarlayan KV olay oranı, LV sistolik fonksiyonu, çok damar hastalığı, diyabetle ilişkili protrombotik durum ve ani ölüm riskinde artışla ilişkilidir. Agresif glisemik kontrolün, diyabetin makrovasküler komplikasyonlarını azalttığını gösteren güçlü kanıtlar bulunmamaktadır^{84,85}. Hiperglisemi, mikrovasküler hastalık ile ilişkilidir. HbA1C'deki her %1 düşüş, mikrovasküler komplikasyon riskinde %30 azalma sağlamaktadır⁸⁶.

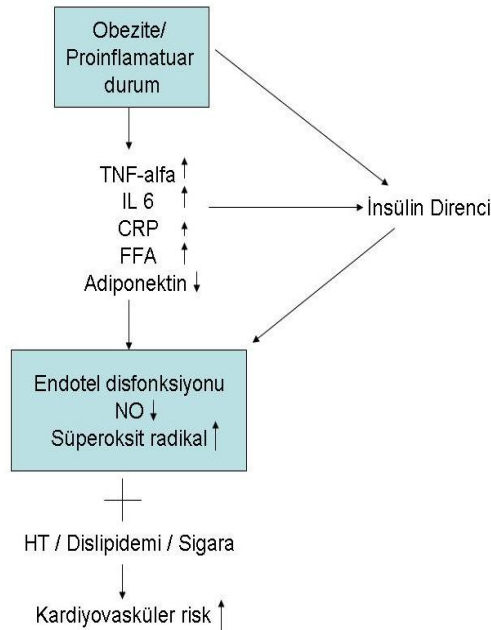
DM, insülin direnci hastalığıdır. İnsülin direncinin gelişiminde en önemli faktör şişmanlık ve fiziksel hareket azlığıdır. İnsülin direnci, aşikar diyabet oluşturmada önce de aterosklerozun ilerlemesini sağlamaktadır. İnsülin tek başına sempatik sistem uyarıcısıdır, pıhtılaşmayı artırır, trombosit agregasyonunu artırır, epitel hücresinde proliferasyona neden olur. İnsülin direncinin neden olduğu, kan basıncında yükselme, hiperlipidemi ve obezite de bu duruma etki eder.⁸⁷ (Şekil 7) Esansiyel HT'a sahip hastaların yarısı insülin direncine sahiptir⁸⁸. Diyabetik hastalarda, HT görülme sıklığı diyabetik olmayanlara göre de 2 kat daha fazladır⁸⁹. Diyabetik dislipidemi olarak isimlendirilen düşük HDL, artmış plazma TG seviyesi ve artmış küçük yoğun LDL partikülleri ateroskleroza zemin hazırlar⁹⁰. Aynı zamanda, yüksek Lp (a) seviyesi, artmış lipoprotein oksidasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış PAI-1 ateroskleroza yol açma mekanizmaları arasında sayılabilir⁹¹. İnsülin direnci, egzersiz kan basıncı cevabında anlamlı ön gördürücüdür⁹². Bu nedenle DM tedavisinde kullanılan insülin duyarlılaştırıcı ajanlar (metformin, peroksisom proliferator aktif reseptör gamma agonist- PPAR γ) aynı zamanda kan basıncını da düşürürler⁹³. Diyabet tedavisinde uzun yıllardır güvenle kullanılan metformin kilo kaybettirici, dislipidemi düzeltici, insülin ve PAI-1 düzeylerini düşürücü etkisi ile diyabetin makrovasküler komplikasyonlarının azalmasında etkilidir. Hiperinsülinemi kan basıncı yüksek hastalarda

erken KAH ve KV risk öngördürücüsü olan intima-media kalınlığında da artıştan sorumludur⁹¹.



Şekil 7 İnsülin rezistansı, Obezite ve İnflamasyon. (IL, interlökin; TNF, tümör nekrotizan faktörü; Ang II, angiotensin II) (M. John Chapman ve ark⁹⁰. (2008) *Pharmacology & Therapeutics* 117 354–373)

Hiperinsülinemi, insülin direnci ve leptin direnci endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. İnsülin, damar duvarında olumlu etkileri vardır. Bunların içinde eNOS ekspresyonu ve vasküler NO üretimi de yer alır⁹⁴. İnsülin direnci durumunda, insülinle ilişkili NO salınımı bozulur ve bir dizi hücrel reaksiyon başlar⁹⁵ (Şekil 8). Vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar arasındaki dengesizlik, NO'nin anti-inflamatuar, anti-oksidan ve anti-trombotik etkisinin kaybolmasına neden olur⁹⁶.



Şekil 8 Endotel Disfonksiyonu ve Kardiyovasküler Risk. (TNF-alfa: Tümör nekrotizan faktörü-alfa; FFA: Serbest Yağ Asitleri; IL 6, interlökin 6; NO: Nitrik Oksit) (S.A. Ritchie⁹⁷(2007) *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 17, 319-326)

Yüksek kan basıncı, hipertrigliseridemi ve insülin direncine, abdominal obezite ve hiperglisemi eklendiğinde bu tabloya “metabolik sendrom” (MS) denir. MS tanı kriterleri, ateroskleroz ve KDH’na ait risk faktörlerini içermektedir⁹⁸. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Kılavuzu-Erişkin Tedavi paneli III (NCEP ATP III) 5 tanı kriterinden en az 3’ünü MS tanısı için yeterli bulmaktadır (Tablo 6). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise abdominal obezite varlığında en az 2 diğer kriterin MS tanısı için yeterli bulmaktadır⁹⁹ (Tablo 6). IDF komitesi, MS’la ilişkili olarak dolaşımda artan inflamatuvar ve/veya trombotik markerlar (CRP, TNF alfa, IL 6 ve plasminojen aktive inhibitör tip 1) ve ya azalan anti-inflamatuvar moleküllerin (adiponektin) de araştırılması gerektiğini önermektedir¹⁰⁰.

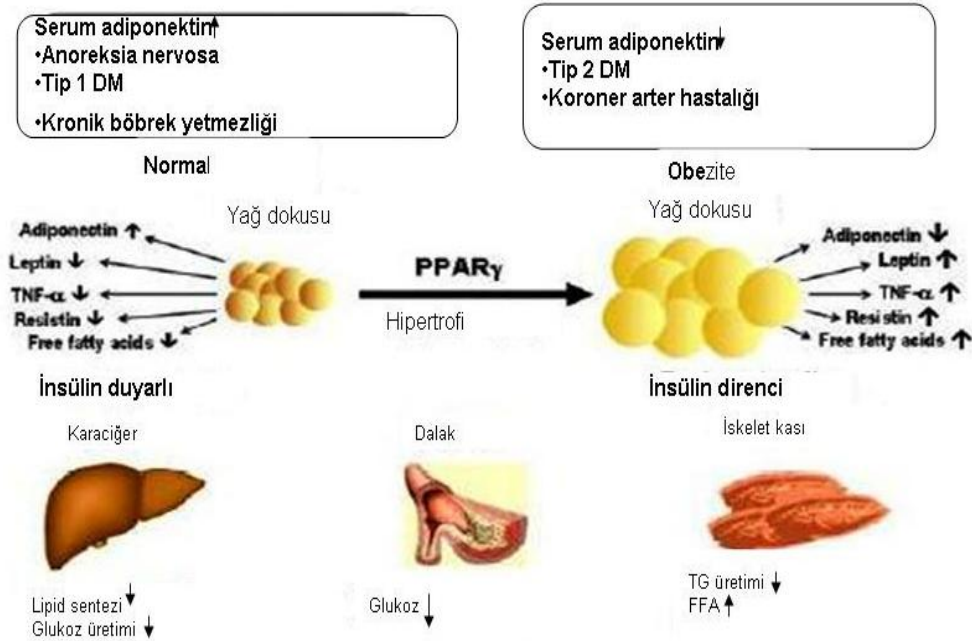
Yurtdışı kaynaklarda, MS prevalansı, kadınlarda ve erkeklerde çok farklı değildir. Ancak METSAR çalışmasına göre Türkiye’de MS prevalansı kadınlarda %39,6 ve erkeklerde %28’tir. 70 yaş üzerinde ise prevalans kadınlarda %70, erkeklerde %49 bulunmuştur¹⁰¹. Framingham çalışmasına göre glukoz metabolizma bozukluğu, kadınlarda aşikar diyabete benzer KV risk artışına neden olmaktadır¹⁰².

Tablo 6 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

	NCEP ATP III	IDF
Abdominal obezite Erkek Kadın	> 102 cm > 88 cm	> 94 cm > 80 cm
Trigliserid	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl veya tedavi altında
HDL Erkek Kadın	< 40 mg/dl < 50 mg/dl	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
Kan basıncı	≥ 130/85 mmHg	≥130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı
Açlık kan şekeri	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl veya diyabet tanısı

NCEP ATP III Report (Implication of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines): Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III Kuralları Yeni Klinik Araştırmalar Etkileri, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

Adipositler ve adipoz dokunun diğer hücreleri, adipokin ya da adipositokin adı verilen bioaktif moleküller salgılar. Adiponektin, leptin, resistin ve diğer inflamatuvar sitokinler (adipoz dokudaki makrofajlardan salınır), TNF- α , IL-6 adipokin olarak bilinir^{103,104}. Adipokinler, KV homeostaz, insülin sentezi, inflamatuvar reaksiyon, immun sistem ve enerji sağlamada; aynı zamanda MS patogeneğinde önemli rol oynarlar¹⁰⁵(Şekil 9). Hemen hemen neredeyse tüm bilinen adipokinlerin obezite, Tip 2 DM ve MS’da üretiminin arttığı görülür. Bu durumlarda, Adinopektin gibi anti-inflamatuvar veya insulin duyarlılaştırıcı özelliklere sahip adipokinlerin miktarı da azalır. Adipokinlere görülen resistans leptin gibi insülin duyarlılaştırıcı ve anti-obezite etkiye sahip adipokinlerinde etkisini engeller. Obezite ve insülin direnci durumunda adipokin üretiminde bozulma meydana gelir; adipokin üretiminde bozulma beraberinde inflamasyon ve şişmanlığa neden olur⁹⁵.



Şekil 10 Adipoz Doku ve Periferik Organlarda Adipokin Etkisi¹¹⁷ (FFA: Serbest yağ asidi) (Clinical Chemistry. @2004)

Yağ eriten hormon olarak da isimlendirilen leptin esas olarak yağ dokusundan salgılanır ve beyne enerji depoları hakkında bilgi verir, hipotalamik merkezleri enerji alımının ve kullanımının regülasyonu için aktive eder. Leptin, vücudumuzun çeşitli bölgelerinde önceden depolanmış olan yağları yıkarak, vücudumuza gerekli olan enerjiyi sağlamaktadır¹¹⁸. Bununla birlikte birçok nöroendokrin mekanizmayı etkiler ve hipotalamo-hipofiz aksını düzenler¹¹⁹. Leptinin ana etki mekanizmalarından biri de, birçok hipofizer hormonun düzenlenmesinde görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin (NPY), arkuat nükleusdan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir.

Leptinle ilgili yapılan klinik çalışmalarda, deney hayvanlarına yapılan leptin infüzyonu sonrası kan basıncında yükselme¹²⁰, endotel fonksiyonunda azalma¹²¹, oksidatif strese artışa¹²² neden olduğu bulunmuştur. Leptin hormonu, insülin hormonu ile birlikte vücudumuzun yakıt ve enerji düzeyini idare eder ve düzenler. İnsülin hormonu, beyaz yağ hücrelerinde leptin hormonunun salgılanarak depo edilmesini sağlar. Yeterli derecede üretilip depo edilince fazlası kana geçer. Kan düzeyi normal seviyelerde olunca, leptin hormonu pankreastan insülin yapımını durdurur. Gündüz leptin hormonunun salınımı İnsülin ile düzenlenirken; leptin hormonunun en fazla ve yüksek düzeyde gece yarısından sonra, 02:00-05:00 saatleri arasında salgılandığı bilinmektedir¹²³. İnsülin hormonunun sürekli olarak salgılanması, leptin hormonunun da sürekli olarak kanda yüksek düzeyde bulunmasına neden olur¹²³. Bu da bir süre sonra insülin direnciyle birlikte leptin direncinin oluşmasına yol açar. İnsülin ve leptin direncine bir stres hormonu olan adrenal hormonu direnci de eklenir¹²⁴. Leptin ve insülin direnci, şişmanlık, Tip 2 DM ve kan basıncında yükselmeye neden olur. Bu hiperinsülinemik hastalıklar, aynı zamanda dejeneratif hastalıklar sınıfındadır ve diğer dejeneratif hastalıklarla beraber görülürler(Şekil 11). Bu tehlike üçgeni, bütün vücut hücrelerinde, dokularında, organlarında arteriyoskleroz nedenidir ve vasküler-miyokardiyal hasara yol açar^{124,125}.

kg/m² olması obezite, 25-29.9 kg/m² fazla kilolu olarak tanımlanır.(Tablo 7) BKİ, total mortalite ile ilişkilidir. BKİ'de 25 kg/m² üstünde, her 5 kg/m² artış tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 30, KV mortaliteyi de % 40 arttırır.¹³⁴

Tablo 7 Beden Kitle İndeksi'ne göre Obezite¹³⁵

Kategori	Erişkin, BKİ
Düşük kilolu	< 18.5
Normal kilolu	18.5-24.9
Fazla kilolu	25-29.9
Grade 1 Obezite	30-34.9
Grade 2 Obezite	35-39.9
Morbid Obezite	40-49.9
Super-Morbid obezite	> 50

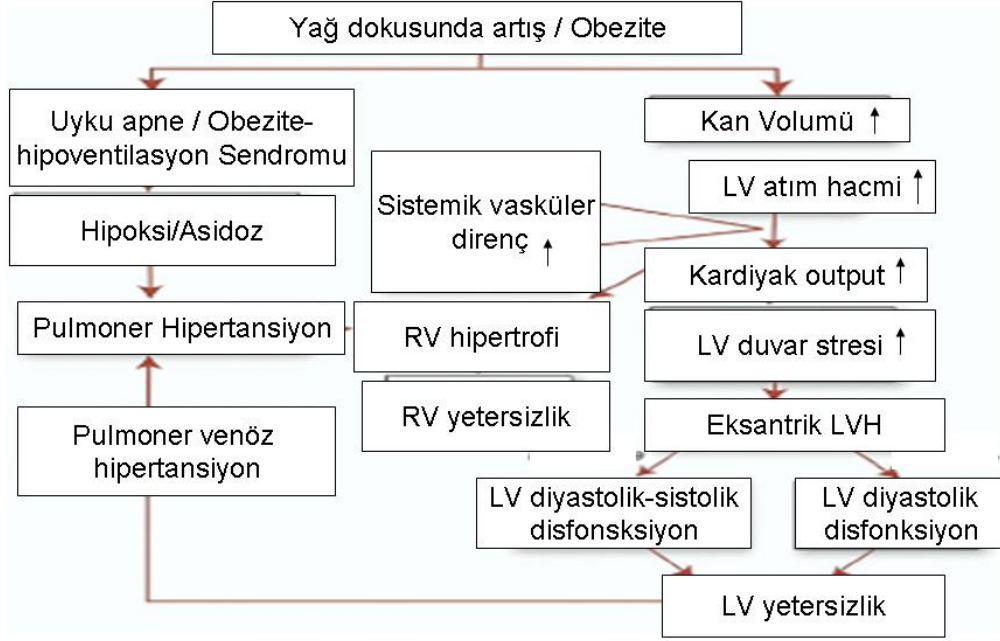
Obezite, KDH ile ilişkili, mortalite ve morbiditeyi arttıran kronik metabolik bir hastalıktır. Obezite gerek erkekte, gerekse kadınlarda KAH için bağımsız bir risk faktörü kabul edilir¹³⁶. Obezite ve KDH arasındaki ilişki genç yaşta gelişmeye başlar¹³⁷. Obezite 15-34 yaş arasındaki genç erkeklerde artmış koroner aterosklerozla ilişkilidir. Kadınlarda fazla kilolu olmak diyabet riskini 3 kat, obez olmak 9 kat artırmaktadır.

Yüksek BKİ, subklinik inflamasyonla ilişkili olup CRP düzeyini¹³⁸ ve sistemik oksidatif stresi, kan şekeri ve diyabetten bağımsız olarak arttırır¹³⁹. Lipid birikimi adiposit hipertrofisine neden olur. Bu süreç hücrel stresini arttırarak pro-inflamatuar yolu harekete geçirir.

Obezite, başlıca KV yan etki olmak üzere birçok yan etki profiline sahiptir.¹⁴⁰ (Tablo 8). Obezite, total kan volumünü ve kardiyak outputu arttırır. İnsülin etkisiyle artan sempatik aktivasyonla kalp hızı yükselir. LV ard yükü artar. Klinik tabloya uyku-apne sendromu da eşlik ederse sağ ventrikül (RV) ard yükü de artar. Bu tablo eksantrik ve konsantrik LVH yol açar¹⁴¹, kalp yetmezliği riski artar. Bu tabloya LA dilatasyon da eşlik eder, atriyal fibrilasyon riski artar. LV yapısal değişiklikleri ventriküler aritmi riskini arttırır¹⁴².(Şekil 12)

Tablo 8 Obezitenin Sistemik Etkileri (Carl J. Lavie¹⁴³, JACC Vol. 53, No. 21, 2009)

İnsülin direncinde artma Metabolik Sendrom, Glukoz İntoleransı, Tip 2 DM	Sistolik-diyastolik fonksiyon bozukluğu Koroner arter hastalığı Kalp yetmezliği
Hipertansiyon	Atriyal Fibrilasyon
Dislipidemi Total kolesterol, Trigliserid, non-HDL kolesterol, Apo-Lipoprotein B, LDL, küçük- yoğun LDL artar HDL, Apo-Lipoprotein A1 azalır.	Albuminüri Osteoartrit Uyku-Apne sendromu Kanser
Sol ventrikül geometrisinde değişim Sol ventrikül hipertrofi, Konsantrik hipertrofi	Endotel disfonksiyon Sistemik inflamasyonda artış



Şekil 12 Obezite ve Kardiyomiyopati (LV: Sol ventrikül; RV: Sağ ventrikül; LVH: Sol ventrikül hipertrofisi) (Alpert MA¹⁴⁴. *AMJ Med Sci* 2001;321:225-36)

Düzenli şekilde yapılan egzersiz, insülin ve leptin direncini kırar ve gelişmesini önler. Fiziksel hareketsizlik, insülin direnci, şişmanlık ve diyabetin bağımsız bir öngördürücüsüdür¹⁴⁵. Aynı zamanda Nurses Health Study’de BKİ ve fiziksel inaktiviteyi diyabetten bağımsız olarak da KV mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak bulmuştur¹⁴⁶. Egzersizin KV koruyucu etkisi, adipoz dokuyu azaltması, kan basıncını, serum lipid seviyesini, vasküler inflamasyonu kontrol altına alması; endotel disfonksiyonu, insülin sensitivitesini ve endojen fibrinolizi iyileştirmesi şeklinde sayılabilir¹⁴⁷. Buna ek olarak, düzenli egzersizin miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltması ve egzersiz kapasitesini artırması koroner riski azaltır. 3.5 yıl süren bir çalışmada, haftada 5 gün 30 dk tempolu yürüyüşün vasküler olaylarda % 30 risk azalma sağladığı görülmüştür¹⁴⁸.

2.4.7 Dislipidemi

Total kolesterol, LDL kolesterol yüksekliği ve özellikle de hipertrigliseridemi KAH için kabul edilmiş risk faktörleridir. HDL kolesterolün ise KAH için koruyucu olduğu bilinmektedir^{149,150,151}. KAH artan riskinde, tek başına LDL yükselmesi değil, HDL azalması ve hipertrigliseridemiye içeren lipid risk faktörlerinin bir kümesi söz konusudur.

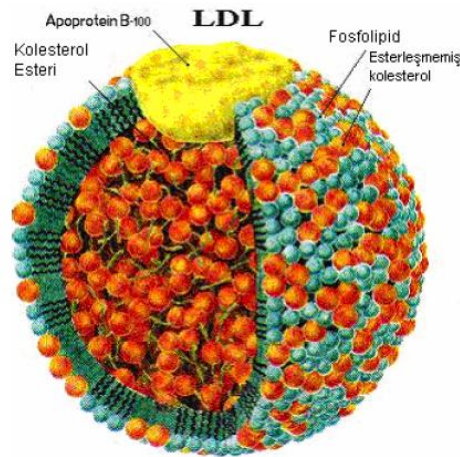
2011 yılında yayınlanan ESC/EAS Dislipidemi Kılavuzunda, hastalar Total KV riski \geq % 10 üzerinde olanlar çok yüksek riskli; % 5-10 arasında olanlar yüksek riskli; < % 5 olanlar orta riskli ve < % 1 olanlar ise düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır. Total KV risk ve LDL düzeyine göre de tedavi planı oluşturulmuştur¹⁵². (Şekil 13)

Şekil 13 Kardiyovasküler Risk ve LDL Düzeyine Göre Tedavi Planı
(ESC/EAS Dislipidemi Kılavuzu@2011)

Total KV risk (SCORE) %	LDL				
	< 70mg/dl	70-100mg/dl	100-155mg/dl	155-190 mg/dl	> 190 mg/dl
<1	Müdahale gerekli değil	Müdahale gerekli değil	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği veya ilaç ile kontrol
	I/C	I/C	I/C	I/C	I/a/A
1-5	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği veya ilaç ile kontrol	Yaşam tarzı değişikliği veya ilaç ile kontrol	Yaşam tarzı değişikliği veya ilaç ile kontrol
	I/C	I/C	I/a/A	I/a/A	I/A
5-10	Yaşam tarzı değişikliği, ilaç düşünülebilir	Yaşam tarzı değişikliği, ilaç düşünülebilir	Yaşam tarzı değişikliği ve acil ilaç ile kontrol	Yaşam tarzı değişikliği ve acil ilaç ile kontrol	Yaşam tarzı değişikliği ve acil ilaç ile kontrol
	I/a/A	I/a/A	I/a/A	I/A	I/A
≥ 10 veya çok yüksek risk	Yaşam tarzı değişikliği, ilaç düşünülebilir	Yaşam tarzı değişikliği ve acil ilaç ile kontrol	Yaşam tarzı değişikliği ve acil ilaç ile kontrol	Yaşam tarzı değişikliği ve acil ilaç ile kontrol	Yaşam tarzı değişikliği ve acil ilaç ile kontrol
	I/a/A	I/a/A	I/A	I/A	I/A

2.4.7.1 Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)

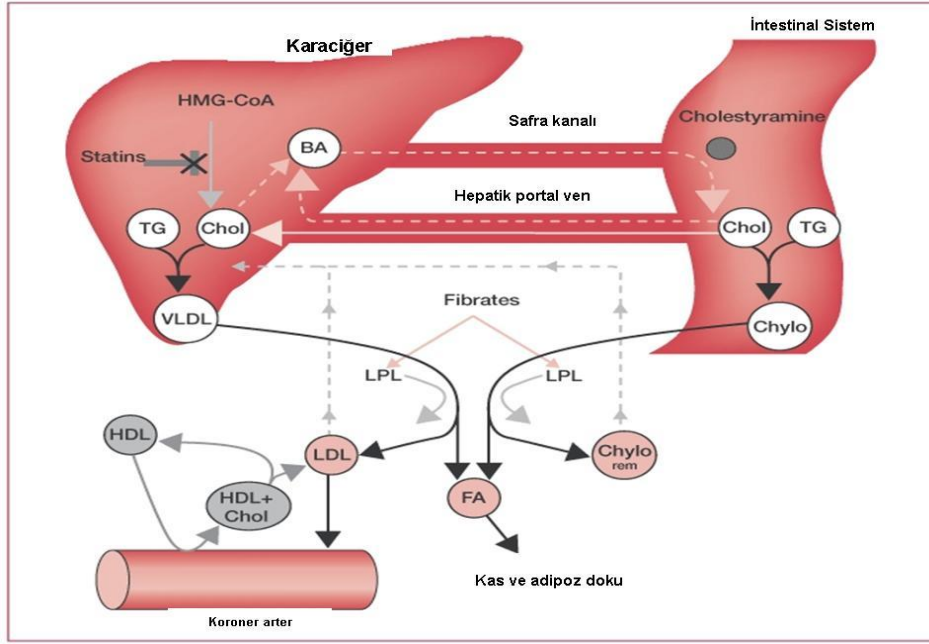
Plazmadaki toplam kolesterolün yaklaşık %70'ini içeren LDL, plazmada başlıca kolesterol taşıyan lipoproteindir. Yaklaşık olarak %80 lipid ve %20 oranında proteinden oluşmaktadır. LDL'nin çekirdek kısmında kolesterol esterleri ve TG bulunur. Bu çekirdeği fosfolipitler ve serbest kolesterol çevreler. Dış kısmında ise apo B- 100 bulunur. Yapısındaki esas lipid, kolesterol esterleridir¹⁵³ (Şekil 14).



Şekil 14 LDL Kolesterol Yapısı

LDL, VLDL'den lipoliz sonucu oluşur ve VLDL'nin yaklaşık olarak %50'si LDL'e çevrilir. Öncü molekülü olan VLDL'de bulunan çeşitli apoproteinlerden sadece birini (apo B-100) içeren LDL'nin TG oranı VLDL'den azdır¹⁵⁴. ApoC-II, lipoprotein lipazı aktive ederek

VLDL, TG ve kolesterol içeren ara dansiteli lipoprotein (IDL) ve daha sonra LDL haline dönüşür.(Şekil 15)



Şekil 15 Lipoprotein Metabolizması

Dolaşımdaki her bir LDL partikülü, LDL reseptörleri denilen özgül yüzey reseptör proteinleri tarafından tanınan, Apo B-100'ü taşır. LDL reseptörüne LDL'nin bağlanması, LDL ve onun reseptörünü endozom olarak hücre içine taşıyan endositozu başlatır. Bu endozom sonuçta, kolesterol ve yağ asidini sitozole saran ve kolesterol esterlerini hidrolizleyen enzimleri taşıyan lizozomla kaynaşır. LDL'nin Apo B-100'ü de aminoasitlerine parçalanarak sitozole salınır, fakat LDL reseptörü yıkımdan kaçarak hücre yüzeyine döner¹⁵⁵. LDL, hücre içine normal olması gereken miktarlarda LDL reseptörleri tarafından alındığında kolesterolün fazlası birikmez. Ancak aterosklerozda makrofajlara giren LDL, reseptör aracılığı ile kontrollü girmedikleri için böyle bir geri-bildirim etkisi yoktur ve sınırsız olan bu birikim hücreyi köpük görünümüne çevirir¹⁵⁶.

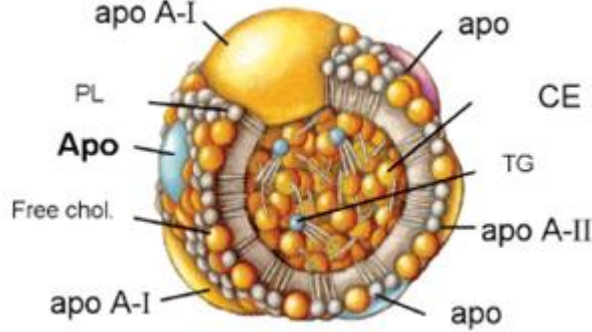
LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesinin, KAH'ı riskini azalttığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır^{157,158}. Buna göre, NCEP lipid düşürücü tedavide LDL düşürmek birincil hedef olarak belirlemiştir¹⁵⁹. LDL kolesterol düzeyi >130 mg/dl olanların oranı, Türk Kalp çalışmasında erkeklerde %37, kadınlarda %28 bulunmuştur¹⁶⁰. TEKHARF çalışmasında erkeklerin %31'inde, kadınların ise %38'inde LDL >130 mg/dl değerleri saptanmıştır¹⁶¹. LDL kolesterolün düşürülmesi özellikle sekonder koruma için önemlidir.

2.4.7.2 Küçük yoğun LDL

LDL partikülleri, yoğunluk ve hacim bakımından 2 farklı fenotipe ayrılır. A fenotipinde büyük, daha az yoğun partikül yapısı baskınken; B fenotipinde küçük, yoğun partikül yapısı daha baskındır. Küçük ve yoğun LDL partikülleri artmış TG'le birlikte olma eğilimindedir. Bu birlikteliğe "aterojenik dislipidemi" denir¹⁶². Veriler küçük yoğun LDL partiküllerinin normal büyüklükteki LDL'den daha aterosjenik olduğunu öne sürmektedir. Yapılan başka bir

çalışmada küçük yoğun LDL'ye sahip kişilerde diyabet varlığından bağımsız olarak daha fazla KDH görüldüğü bildirilmiştir¹⁶³.

2.4.7.3 Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)



Şekil 16 HDL Yapısı

En küçük ve en yoğun olan lipoproteindir. Elektroforezde alfa hareketliliğinde olup, yaklaşık olarak %50 lipid ve %50 oranında protein içerir. HDL'nin ana işlevi periferik dokulardan aldığı kolesterolü karaciğere taşımaktır. Lipoprotein partikülleri arasında iki yönlü alışverişi sağlayarak lipoprotein metabolizmasını düzenleyici rolde üstlenir. Aynı zamanda şilomikron ve VLDL metabolizmasında gerekli olan Apo C ve Apo E için bir depo görevi görür¹⁶⁴ (Şekil 16).

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL düzeyi ile daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir. Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerlidir. Ortalama 1 mg/dl HDL düşmesi, KAH riskini % 2-3 artırmaktadır. KAH için düşük HDL (<40 mg/dl) seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek HDL (>60 mg/dl) seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır¹⁶⁵. Araştırmacıların bir kısmı HDL'nin kolesterolü arterlerden uzaklaştırıp karaciğere taşıdığını, bir kısmı da HDL'nin aşırı kolesterolü aterosklerotik plaklardan uzaklaştırdığını ve böylece plak oluşumunu engellediğini ileri sürmektedir¹⁶⁶. Epidemiyolojik çalışmalara ilişkin gözlemler, KAH riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipidlerinin biraradaki etkisini hesaba katmanın önemini ve KAH riskinin önceden kestirilmesinde plazma T-Kol/HDL oranının yararını vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın 5'in altında olması istenmekte ve T-Kol düzeyleri 200-250 mg/dl olanlarda tedavi gereksiniminin belirlenmesinde özel önem taşımaktadır¹⁶⁷.

Ortalama kolesterol düzeylerinin göreceli olarak yüksek olduğu toplumlarda, düşük HDL kolesterol düzeyi KAH'ı öngören güçlü bir parametredir. Ancak ortalama serum total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda bir belirteç olmayabilir. Düşük HDL kolesterol düzeyi ve diğer lipid dışı risk faktörlerinin varlığı LDL kolesterolün aterojenik etkisini artırır¹⁶⁸.

Türk Kalp çalışmasında, erkeklerin %74'ünde, kadınlarınsa %53'ünde HDL düşüklüğüne rastlanmıştır¹⁶⁹. TEKHARF çalışmasında ise, Türk erişkinlerinin HDL kolesterol düzeyinin batı toplumlarına göre %20 kadar düşük olduğu saptanmıştır. Bu düşüklüğün kalıtsal faktörler, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite, abdominal obezite ve hiperinsülinemiye bağlı olduğu düşünülmektedir⁸⁷.

2.4.7.4 Trigliserid (TG)

Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek plazma TG düzeylerinin KAH riskini artırdığını göstermiştir. Artmış TG düzeyleri, serumda HDL düzeyinde azalmaya, kalıntı lipoproteinlerde artışa ve LDL düzeylerinde artışa yol açarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Açlıkta TG en önemli temsilcisi VLDL, toklukta ise şilomikronlardır. Gıdalarla alınan TG'lerin barsaktan KC'e geçişi sırasında oluşan şilomikronların dokulardaki yıkım ürünleri şilomikron kalıntılarıdır. Şilomikron ve VLDL gibi TG'den zengin büyük lipoproteinler, endotelden geçemezler. O nedenle kendi başlarına aterojenik değildirler. Oysaki bunların kalıntıları, aterosklerotik damar hastalığında önemli rol üstlenirler¹⁷⁰. TG normalde damar duvarında birikemez; ancak düzeyleri yükseldikçe, esas olarak aterojenik olan ve TG içeriği zengin olan lipoproteinler kanda artar. Bunların yoğunluğu yüksek ve boyutları küçük olduğundan, kolayca damar duvarını geçip aterom plağı gelişiminde rol oynarlar.

TG yüksekliği oksidatif stresi artırır. TG ve KAH ilişkisi, çoğunlukla DM, insülin direnci, şişmanlık, HT, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol üzerindedir¹⁷¹. PROCAM çalışmasında (Prospective Cardiovascular Munster Study) TG düzeyleri ile KAH gelişimi arasında doğrusal ilişki gösterilmiş ve özellikle TG düzeyi >200 mg/dl olduğunda riskin arttığı saptanmıştır. Ancak TG yüksekliğinin (≥ 150 mg/dl) KAH bağımsız değişkeni olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur^{172,173}. Son yıllarda yapılan araştırmalar açlık TG düzeyi kadar, tokluk TG düzeyinin de önemli olduğunu ve KAH açısından risk oluşturduğunu düşündürmektedir¹⁷⁴.

2.4.8 Sigara İçiciliği

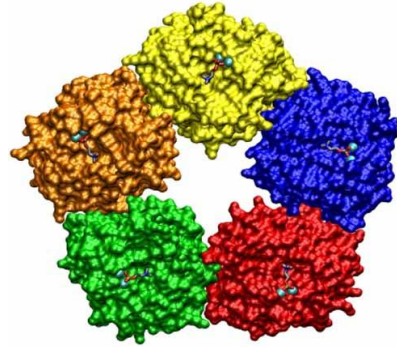
Sigara değiştirilebilen önemli risk bir faktördür. Her iki cinste ve her yaş grubunda KAH'ı ile ciddi ilişkisi bulunmaktadır¹⁷⁵. Tek başına sigara içimi, KAH riskini 2-3 kat artırırken; diğer risk faktörlerinin varlığında ise risk daha da çok artar.¹⁷⁶ Pasif sigara içiciliği sağlıklı genç sigara içmeyen bireyler arasında bile koroner dolaşımında endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir¹⁷⁷. Epidemiyolojik çalışmalara göre de; sigara KAH'nı 2 kat, KAH'a bağlı mortaliteyi ise %70 oranında artırmaktadır.¹⁷⁸ Sigara içmeye devam etmek, tekrarlayan kardiyak olaylarda major risk faktörüdür¹⁷⁹. MI geçirdikten sonra, sigara kullanımına devam eden bir kişide KV olay gelişme riski %50 daha fazladır^{180,181}. MI'ne ilaveten sigara tüketimi ani ölüm, aort anevrizması oluşumu, semptomatik periferik vasküler hastalık, iskemik inme, hemorajik inme oranlarının artması ile de direkt ilişkilidir.

TEKHARF çalışmasının verilerine göre; Türkiye'de 30 yaşın üstünde olan erkeklerin %55,9'u, kadınların ise %15,3'ü sigara kullanmaktadır¹⁸². INTERHEART çalışmasında; kadınların KDH'na daha geç yakalanmalarının büyük ölçüde erkeklere oranla daha az sigara içmeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁸³ Çalışmada 1-19 sigara/gün ve fazla içen kadınlarda risk 5 kat artmış bulunmuştur⁴⁸. Ancak 2007 yılı verilerine göre Türkiye'de erkeklerde sigara içiciliğinde azalma gözlenirken, kadınlarda ise artış izlenmektedir¹⁸⁴. Bir milyondan fazla Amerikalının 6 yıl izlendiği bir çalışmada da 65 yaşın üstündeki kadınlarda sigara içiciliğinin KAH riskini %70 artırdığı gösterilmiştir¹⁸⁵. Sigara içmek oral kontraseptif ajanlarla sinerjistik etki gösterir. Oral kontraseptif ilaç alan genç kadınlar rölatif olarak daha yüksek risk altında kalırlar. Sigarayı bırakmada kadınlar erkeklere oranla daha zorlanmaktadır. Bunda en önemli etken kilo alma korkusudur. Kilo artışının sigarayı bırakmaktan doğan yararı gölgelemesi istenmeyen bir durumdur.¹⁸⁶

Kan basıncında ani değişiklikler, sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkiler, miyokard oksijen sunumunda azalma dışında, sigara içmek aterosklerozu çeşitli başka yollarla da etkilemektedir. Aterosklerotik sürecin hızlanmasının yanında, uzun süreli sigara kullanımı LDL oksidasyonunu arttırabilir ve endotele bağlı koroner arter vazodilatasyonunu bozar¹⁸⁷. Sigara içimi, aynı zamanda hs-CRP, ICAM-1, fibrinojen ve homosistein düzeylerinde artışla beraber olumsuz homeostatik ve inflamatuvar etkileri vardır.¹⁸⁸ Aynı zamanda sigara, spontan trombosit agregasyonunu artırır, monositlerin endotele adezyonunu artırır, endotel kaynaklı fibrinolitik ve anti-trombotik faktörler üzerinde ters etkilere neden olmaktadır. Sigara içen kişiler, sigara içmeyen kişilerle karşılaştırıldığında sigara içenlerin koroner spazm prevalansı daha yüksektir ve ventriküler aritmi eşiği daha düşüktür. Artan kanıtlar, sigara içimi ile premature ateroskleroz arasında insülin direncinin de etkili olduğunu göstermektedir.¹⁸⁹

Sigara bırakılması, kardiyolojide primer ve sekonder korumada en önemli girişimdir. Yapılan çalışmalarda, sigara bırakılması yaş, cinsiyet, ülke farkından bağımsız KDH mortalitesini % 36 azaltmıştır¹⁹⁰. Nurses Health Study'de sigarayı bırakma durumunda; sigaranın KAH üzerine olan olumsuz etkisinin 2-3 yıl içinde kaybolduğu gösterilmiştir.¹⁹¹

2.4.9 C-reaktif protein (CRP)



Şekil 17 C-reaktif Proteinin Pentamer Yapısı

CRP, dairesel pentamerik disk şeklindeki proteinlerden oluşan pentaksin grubunun bir üyesidir (Şekil 17). İlk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından akut infeksiyonu olan hastalarda *Streptococcus pneumoniae*'nin C polisakaridine bağlanan bir madde olarak bulunmuştur. Önceleri yalnız karaciğerden kaynaklandığı düşünülürken, daha sonra adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir¹⁹².

CRP akut infeksiyon ve inflamasyon hallerinde salgılanan bir akut faz reaktanıdır. Bağışıklık sistemindeki rolü fosfokolinlere bağlanarak kompleman sistemini aktive etmektir. Aterogenez ile CRP arasındaki ilişki inflamasyon ile sınırlı değildir. CRP yüksekliği, plakta lipid birikmesini tetikleyen inflamasyonu göstermesi yanında, doğrudan etkileri ile de endotel işlev bozukluğuna yol açmaktadır¹⁹³. CRP'nin başlangıçta IL-6'ya yanıt olarak yalnızca karaciğer tarafından sentez edildiğine inanılmasına rağmen, yeni bulgular CRP'nin insan koroner arter düz kas hücrelerinden ve hastalıklı damardan üretildiğini göstermiştir¹⁹⁴.

Sistemik bir akut faz reaktanı olan CRP yüksekliği, KAH riskini 3-4 kat artırmaktadır¹⁹⁵. İnflamasyonun KV hastalık, akut aterosklerotik olaylar ve aterosklerozun patogenezinde önemli bir rolü vardır. Yüksek duyarlılıklı CRP, ateroskleroz, KV olaylar, ateroskleroz, HT ve MI'nun bağımsız bir göstergesidir¹⁰³. Bugüne kadar yüksek hs-CRP

düzeylerinin KV hastalık riski artışı ile ilişkili olduğu yönünde çeşitli veriler birikmiştir. Ridker ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda hem kadınlarda hem de erkeklerde yüksek hs-CRP düzeyinin KV risk artışı ile ilişkili olduğu, Total Kolesterol ve HDL Kolesterol düzeyine dayanarak saptanan riske ek katkıda bulunduğu öne sürülmüştür¹⁹⁶. CRP, leptin direnci gelişiminde de rol oynayabilir.¹⁹⁷ Yakın zamanda yapılan çalışmalarda CRP ve leptin konsantrasyonunda artmış major KV olayla ilişkili bulunmuştur¹⁹⁸.

2003 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ile AHA tarafından, hs-CRP ölçümünün inflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğu ve KV risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır¹⁹⁹. Hs-CRP ölçümleri, KV hastalık göstergesi olarak konvansiyonel CRP ölçümlerine göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir²⁰⁰. AHA'nın önerdiği hs-CRP değerlendirmesinde, hs-CRP düzeyinin > 3 mg/l olması yüksek KV risk olarak belirtilmiştir.(Tablo 9)

Tablo 9 Kardiyovasküler risk ve hs-CRP düzeyi

hs-CRP düzeyi	Kardiyovasküler risk
< 1 mg/l	Düşük risk
1-3 mg/l	Orta risk
> 3 mg/l	Yüksek risk

2.4.10 Homosistein

Son dekatta yapılan deneysel ve klinik çalışmalar plazma homosistein düzeyindeki yükselmenin KAH, inme ve tromboembolizm riskini arttırdığını gösterir²⁰¹. Homosistein, esansiyel bir aminoasit olan metyonin metabolizması sonucunda oluşan, sülfür bağı içeren, oldukça reaktif bir metabolittir. Homosistein artışının etkilerden sorumlu mekanizması halen kesin değilse de; endotel disfonksiyonu, LDL kolesterolün hızlı oksidasyonu, endotelden salgılan mediyatörler arası dengenin bozulması ile arteriyel vazodilatasyon bozulması, trombosit aktivasyonu, oksidatif stres bu mekanizmalar sayılabilir. Oluşan homosistein, değişik yollarla hücreler tarafından metabolize edilirken B kompleks vitaminleri kofaktör veya substrat olarak kullanır (folat-B9, kobalamin-B12, piridoksin-B6).

Homosisteinin normal plazma seviyesi 5-15 µmol/L arasındadır. Genel populasyonda çeşitli derecelerde hiperhomosisteinemi (plazma düzeyi 15 milimol/litre üzerinde) çok sık görülebilmektir. Bunun en sık nedeni diyetle folik asit alımının az olmasıdır. Bunun dışında da folat antagonisti olan ajanların (Metotreksat, Karbamazepin) alımı, hipotiroidi ve böbrek yetmezliğine bağlı homosistein metabolizmasının bozulması da homosistein seviyesinin plazmada yükselmesine neden olur. Günde 400 mcq dozunda folik asit homosistein düzeylerini yaklaşık % 25 düşürebilir. Vit B12 ilavesi de % 7 ek düşüş sağlar²⁰².

Kesitsel ve retrospektif çalışmalar hafif ve orta homosisteinemi; KAH, inme ve PDH yaygınlığı için risk faktörü olarak tanımlamıştır²⁰³. Erken KAH olan ailelerin çocuklarında homosistein düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir²⁰⁴. Yüksek homosistein düzeyleri anjiyografide görülen koroner aterosklerozdan çok trombüsün aracılık ettiği olaylarla ilişkili de görünmektedir¹⁵⁸.

2.4.11 Fibrinojen

Fibrinojen koagülasyon yolağı için önemli, plazma viskozitesinin temeli olan bir akut faz reaktanıdır. Plazma fibrinojen düzeyinin trombosit agregasyonunu ve kan akışkanlığını etkileyerek KAH, PDH ve inme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir²⁰⁵. Fibrinojen düzeyi yaş, obezite, sigara içme, DM, LDL kolesterol düzeyi ile pozitif; HDL kolesterol ve fiziksel aktivite ile ters korelasyon göstermektedir²⁰⁶. Sigaranın bırakılması, egzersiz, kilo kaybı, fibratlar fibrinojen düzeyini azaltır. CRP ile karşılaştırıldığında öngörücü değerinin daha kısıtlı olması nedeniyle fibrinojen düzeyi ölçümü klinikte sınırlı olarak kullanılmaktadır. Yine fibrinojen düzeyi kişiler arasında CRP' den daha geniş bir aralıkta değişiklik göstermektedir. Ayrıca fibrinojenin kadınlar, östrojen tedavisi alanlar ve sigara içenlerde yüksek saptanması da sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştırmaktadır¹⁶⁸. Fibrinojen düzeyleri birkaç tane konvansiyonel risk faktörleri ile bağlantılıdır. Çok değişkenli analizlere bu faktörler de dahil edildiğinde fibrinojen ve KV hastalık arasındaki ilişki zayıflamasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmaya devam etmektedir. 1gr/l daha yüksek fibrinojen artışı ile birlikte KAH risk oranı 2,42 kez daha yükselir²⁰⁷.

2.4.12 Lipoprotein (a) (Lp a)

Lp (a), ilk kez 1963'de Kare Berg tarafından MI geçiren İskandinavlı erkeklerin plazmasında, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunan lipoprotein antijeni olarak tanımlanmıştır²⁰⁸. Plazma seviyesi genetik (otozomal dominant) olarak tayin edilen Lp (a)'nın yüksek konsantrasyonları hiperkolesterolemili erkek ve kadınlarda prematür KAH ile ilişkilidir²⁰⁹.

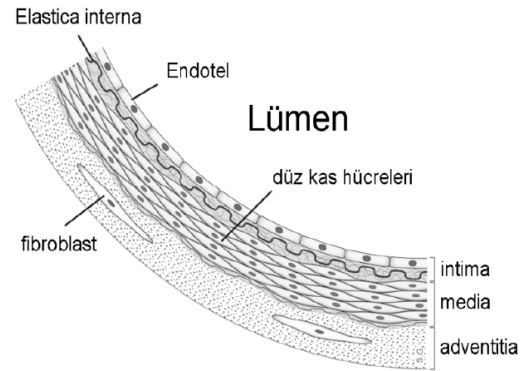
Lp (a), lipid içeriği düşük LDL'e benzer ancak protein olarak LDL'de bulunmayan apolipoprotein (a) içermektedir. LDL'den daha büyük ve konsantre olup Apo (a), Apo B100'e disülfid bağıyla bağlanmıştır. Lp (a) plazma düzeylerinin büyük ölçüde Apo (a) geni ile belirlendiği ve kalıtsal bir geçiş olduğu düşünülmektedir.

Hipotiroidi, böbrek yetmezliği, akromegali, inflamasyon ve tiaglitazon kullanımı lp (a) düzeylerini arttırırken; ciddi karaciğer hastalıkları, hipertiroidi, ve renal transplantasyon azaltmaktadır. Renal hastalıklarda hem diabetik hem de diabetik olmayanlarda lp (a) düzeyleri proteinüri ile doğru orantılı olarak artmaktadır²¹⁰. Lp (a) düzeylerinin akut faz reaktanı olarak AKS'dan ve ameliyattan sonra arttığı gösterilmiştir²¹¹. Lp (a)'nın 30 mg/dl üzerindeki değerleri KAH için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte lp (a)'nın KV olaylar için prediktör olarak değerlendirildiği prospektif çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bazı prospektif araştırmalarda Lp(a) düzeylerinin KV olaylar ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir. 5000 katılımcının olduğu ve ortalama 10 yıllık takibin yapıldığı 27 prospektif araştırma üzerinde yapılan bir metaanalizle yükselmiş Lp (a) düzeyini gelecekteki KAH olayları için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır²¹².

2.5 KORONER ARTERLER

2.5.1 Normal koroner arter

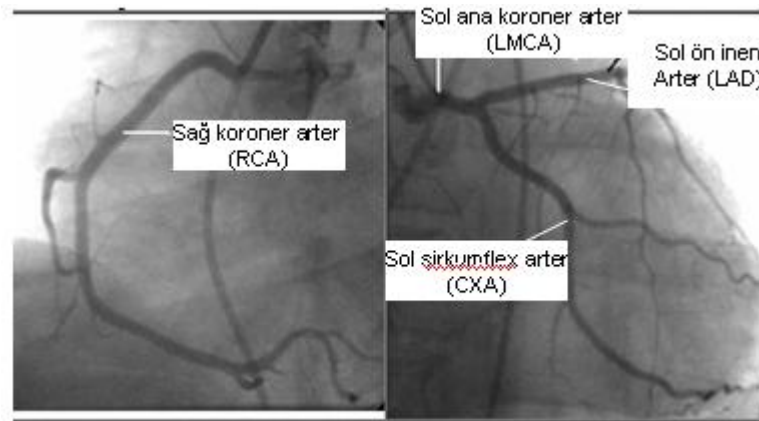
Normal sağlıklı bir arter, histolojik olarak üç tabakadan oluşur. En içte tek katlı endotel hücreleri ve ekstrasellüler matriks içeren intima tabakası yer alır. Media tabakası bulunduğu arterin boyutuna göre değişen müküler tabakadır ve damarın en kalın tabakasıdır. En dış tabaka adventisya ise yoğun kollajen yapıya sahiptir, kan damarları ve sinir lifleri içerir. İntima tabakasında yer alan endotel tabakası, damar yapısının ve kan akımının devamlılığını sağlamaktadır.(Şekil 18)



Şekil 18 Damar Duvar Yapısı

2.5.1.1 Koroner arter anatomisi

Kalbi besleyen iki büyük koroner damar vardır. Sağ ve sol koroner arterler aortik sinüsten çıkarlar.(Şekil 19)



Şekil 19 Koroner Arterlerin Anjiyografik Görüntüsü

a) Sol Ana Koroner Arter (LMCA)

- **Sol Ön İnen Koroner Arter (Left Anterior Desendan, LAD):** LAD, kalbin %60'ına yakın bölümünü beslemektedir. LAD' in LV'e verdiği yan dallar diagonal dallar (Dx) adını alır. Ayrıca LAD birçok septal perforatör dal ile interventriküler septumun ön 2/3'ünü ve apikal kısmını besler.

- **Sirkümfleks Koroner Arter (CX):** Seyri boyunca LV'e çeşitli dallar verir. Bunlardan en önemlisi Optus marjinalis (OM) dallandır.

b) Sağ Koroner Arter (RCA): Atrioventriküler dal, atrial dallar, akut marjinal dal, sağ ventriküler dalını verir.

2.5.2 Koroner arter hastalığının ciddiyetinin değerlendirilmesi

2.5.2.1 Koroner anjiyografi

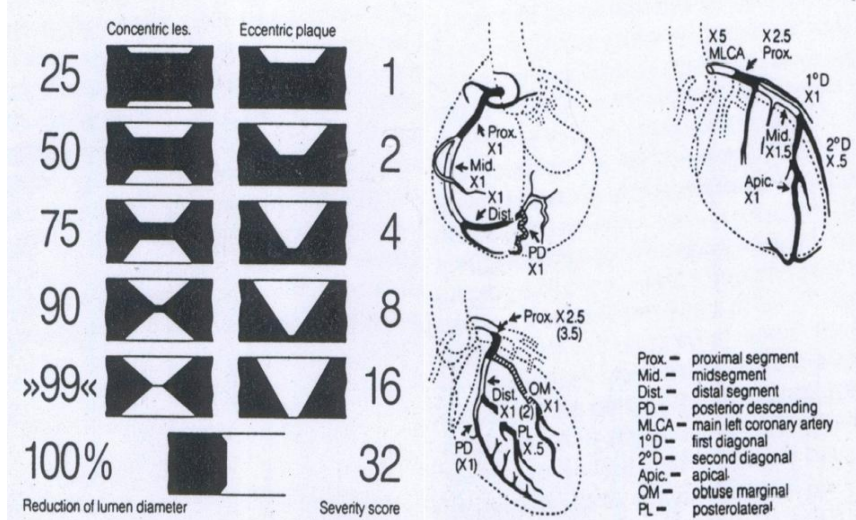
Koroner anjiyografi ile koroner arterdeki darlıkların yeri, ciddiyeti ve şekli anatomik olarak belirlenmekte, distal damarların özellikleri, koroner kan akım indeksi ve oluşmuş kollateral damarlar gösterilmektedir^{213,214}.

Koroner ateroskleroz görüntülenmesi ve değerlendirilmesinde; yaygınlık, ağırlık, lezyon oluşumu, komplikasyon olmak üzere 4 parametre dikkate alınır. Fizyolojik anlamlı lezyonu uygun şekilde değerlendirilebilmek için tüm boyutlar (çap daralması, mutlak minimal kesit ve minimal lümenal darlık alanı) dikkate alınmalıdır. Lezyona giriş ve çıkış açıları da lezyon direncini etkiler. Lezyon uzunluğunun tüm parametreleri, mutlak çap, daralma yüzdesi, darlığın fonksiyonel ağırlık derecesinin doğru olarak anlaşılmasında gerekli olup koroner akım rezervini tanımlar²¹⁵. Koroner arterin anjiyografik değerlendirilmesinde, hemodinamik anlamlı darlığın derecesini belirlemek şarttır. Darlık derecesi komşu normal segmente göre çaptaki azalma gözle değerlendirilerek darlık yüzdesi olarak verilir. Stenoz yoğun, sert, kalsifik, yumuşak, yarı sert olabilir. Lezyon komplikasyonu ise fragmantasyon, ülserasyon, hemorajik plak veya lezyon trombozudur.

2.5.2.2 Koroner anjio skorlamaları

a) **Damar skorlaması:** Anlamlı darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde %70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter tek damar olarak alınır.

b) **Stenoz skorlaması:** Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır²¹⁶. Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verilir (Şekil 20a). Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır (Şekil 20b).



Şekil 20 a) Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri. b) Damar segmentine göre çarpım faktörleri.

c) **Yaygınlık skorlaması:** 1990'da Sullivan tarafından geliştirilmiştir. Bu skorlamada damar lümeninde düzensizlik olarak tanımlanan ateromun damara oranı bulunur. Bu sonuç her bir damar için belirlenen sabit katsayıyla çarpılır ve skorlamalar toplanır²¹⁷.

Üç tekniğin karşılaştırıldığı Sullivan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bütün anjiyografik skorlamalar birbirleriyle ilişkili çıkmıştır. Damar skorlaması ve Gensini skorlamasının esas olarak lümen daralması şiddetini göstermesine, yaygınlık skorlamasının ise aterosklerotik süreçle ilişkili olmasına bağlanmıştır²⁰⁹.

2.5.3 Koroner arter revaskülarizasyonu

Göğüs ağrısına ve MI'ne neden olan koroner arterlerdeki daralmalar belli bir seviyenin üzerine çıktığında kanın akışında engel oluşturur. Bu da kalbin yeterince beslenememesi ve dolayısıyla görevini tam anlamıyla yapamaması anlamına gelir. Koroner arterlerdeki bu fonksiyonel daralma için tercih edilebilecek iki yöntem PKG ve KABG cerrahisidir. KABG ve PKG arasında seçim yapılırken koroner lezyonların anatomisi, revaskülarizasyonun beklenen başarısı, komorbiditeler ve ilişkili önemli kapak hastalıkları dikkatle değerlendirilmelidir²¹⁸.

1- Perkütan Koroner Girişim (PKG) :

- a) Standart metodlar: Balon anjioplasti,
- b) Stent implantasyonlu balon anjioplasti,
- c) Diğer metodlar: laser anjioplasti, direk aterektomi, rotasyonel aterektomi

2-Koroner Arter By-pass Greft (KABG) Operasyonu

2.5.3.1 KABG OPERASYONU

2.4.3.1.1 Tanım ve Tarihçe

1967 yılında Cleveland Klinik'de Dr. Sones ve Dr. Shirey tarafından ilk koroner anjiyografinin başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi ile koroner ateroskleroz tespit edilen hastaların planlı olarak cerrahi yaklaşımla tedavisine karar verilmiştir. Aynı yıl, Sones, Favaloro, Effler ve arkadaşları KABG operasyonu gerçekleştirmişlerdir. Türkiye'de ise, 1950'li yıllarda kalp damar cerrahisi (KVC) alanında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ülkemizde ilk kez 1959 yılında Dr. Mehmet Tekdoğan açık kalp cerrahisini uygulamaya başlamıştır²¹⁹. 1962 yılında Dr. Aydın Aytaç konjenital kalp cerrahisi ve 1965 yılında Dr. Yüksel Bozer erişkin kalp cerrahisi alanında ülkemizde ilkleri gerçekleştirmişlerdir. 1962 yılında Dr. Siyami Ersek tarafından kurulan ve İstanbul Göğüs Cerrahisi Merkezi'nde 23 Kasım 1972 tarihinde ilk kez otojen Safen Ven Greft (SVG) ile bir hastaya KABG operasyonu uygulanmıştır²²⁰.

KABG ile akımı azaltıcı lümen darlığı olan koroner arterlerin revaskülarize edilmesi ve risk altındaki bölgede canlılığı sürdürülmesi ve önemli düzeyde kanlanma sağlanması amaçlanmaktadır. En sık greft uygulanan koroner arterler epikardiyal damarlardır; fakat intramural greft uygulaması da rutin koroner cerrahinin bir parçasıdır. Greft açıklığı, anastomoze edilen damarın özellikleri, besleme alanı, greft materyalinden etkilenir. Önemli koroner özellikler; iç lümen boyutu, proksimal darlığın şiddeti, anastomoz bölgesindeki duvarın kalitesi ve distal damar yatağıdır.

2.5.3.1.2 KABG operasyon endikasyonları

Sınıf I:

- Önemli LMCA ve LMCA eşdeğeri lezyon varlığı
- 3 damar hastalığı,
- Önemli proksimal LAD darlığı içeren 2 damar hastalığı, %50 altında LV EF olması ve noninvazif testlerle dökümanente edilebilen iskemi varlığı,
- Ciddi proksimal LAD darlığı olmaksızın geniş bir alanda canlı miyokart dokusu ve noninvazif testlerde yüksek risk kriterleri saptanan 1-2 damar hastalığı

Sınıf IIa:

- Proksimal LAD darlığı şeklinde tek damar hastalığı,
- Önemli proksimal LAD darlığı olmayan ancak noninvazif testlerde dökümanente edilebilen ve orta miktarda canlı miyokard alanı içeren 1-2 damar hastalığı.

Sınıf III

- Önemli proksimal LAD darlığı olmaksızın 1-2 damar hastalığı mevcut olan, hafif semptomlu, yeterli medikal tedavi almayan, sadece küçük bir alanda canlı miyokard dokusu olan, noninvazif testlerle dökümanente edilebilir iskemisi olmayan hastalar,
- Borderline koroner darlıklar (LMCA'dan farklı lokalizasyonlarda %50-60 darlık) ve noninvazif testlerde dökümanente edilebilir iskemi olmaması,
- Koroner arterlerde %50 altında çap daralması.

2.5.3.1.3 KABG cerrahisinde kontrendikasyon

- 1-İskemi bulgusu ve anginanın olmaması.
- 2- Koroner arterlere greft anastomozu yapılamayacak şekilde stenotik lezyonların çok distalde ve çok ince arterlerde olması.
- 3- Sadece kalp yetersizliği semptom ve bulguları görülen kötü LV fonksiyonlu hastalar.
- 4- Uyumsuz hastalar, hastanın ameliyatı kabul etmemesi.
- 5- Çok yaşlı, ileri derecede düşkün, hareketleri kısıtlı hastalar.

2.5.3.1.4 KABG cerrahisinde kullanılan greftler

a) Safen ven greft (SVG)

KABG cerrahisinin gelişiminden itibaren SVG'de daralma ve tıkanıklık zamanla ilişkilidir. Cerrahinin ilk 5 yılında SVG'lerin yaklaşık %20'si parsiyel ya da total tıkanmaktadır. Operasyon sonrası, 5-10 yıl arasında aterosklerotik süreç devam etmekte ve 10 yıl sonrasında SVG'lerin % 50'sinden fazlası total tıkanmakta veya patolojik değişikliklerin olduğu anjiyografik görüntüler elde edilmektedir²²¹.

b) İnternal mammarian arter (İMA)

KABG cerrahisinde en yaygın kullanılan arteriyel greft olan İMA, subclavian arterin birinci dalıdır. Fenestrasyonsuz intakt bir internal elastik lamina vardır ki bu da hücrel migrasyonu inhibe eder ve hücrel hiperplazi de inhibe olmuş olur^{222,223}. Sıklıkla sol İMA tercih edilmektedir, bunun nedeni de sol İMA'nın distali serbestleştirilip LAD'e anastomozunun kolaylıkla yapılabilmesidir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; sol İMA-LAD anastomozu 20 yıla kadar açık kalabilmektedir²²⁴. Cleveland kliniği tarafından yapılan

çalışmalarda, sol IMA-LAD anastomuzu aynı zamanda önemli klinik, uzun dönem etkileri açısından da değerlidir. Bu hastalar sadece venöz grefte sahip olan hastalarla karşılaştırıldığında yeniden operasyona daha az ihtiyaç duymaktadırlar²²⁵.

c) Gastroepiploik arter (GEA)

IMA greftinde elde edilen başarılar sonrasında cerrahlar arteryel greft alternatifi için araştırmalara başlamışlardır. İlk olarak GEA'yi daha çok RCA anastomuzu için kullanmışlardır. Fakat operasyonun teknik olarak zor olması nedeni ile kullanımı venöz greftlerin gerisinde kalmıştır.

d) Radyal arter greft (RA)

KABG cerrahisinin erken dönemlerinde RA kullanılmaya başlanmıştır. Fakat, greft oklüzyonu sık gelişmesi üzerine kullanımına ara verilmiştir. Travmatik manüplasyon, musküler özelliği daha fazla olan RA'de elastik yapıdaki IMA'a rağmen daha fazla harabiyete neden olur ve intimal kalınlaşma meydana gelir. Yapılan çalışmalarda RA açıklık oranının, IMA ve SVG kadar iyi olmadığı bulunmuştur²²⁶. Erken greft başarısızlığına rastlanmıştır.

2.5.3.1.5 KABG hastalarında aterosklerotik progresyon ve total oklüzyon

Başlangıçtaki lezyonun derecesi, girişimsel tedavinin çeşidi ve tedavi sonrası geçen süre ateroskleroz progresyonunda belirleyici önemli faktörlerdir²⁰⁵. Yapılan çalışmalarda, KABG sonrası birinci yılda ateroskleroz progresyonunun daha fazla olduğu saptanmıştır²²⁷. Özellikle, KABG sonrası anastomoz bölgesinin proksimalindeki aterosklerotik lezyonda progresyon, ilk bir yıl içinde greft açık olsun veya olmasın, opere edilmeyen aynı derecedeki lezyonlara göre daha sık olmaktadır. Bu durum miyokardiyuma sağlanan artmış kan sunumunun bir sonucu olarak kabul edilmektedir²²⁸. Maurer BJ ve ark. tarafından yapılan çalışmada ateroskleroz progresyon artışının nedenleri tartışılmıştır. Bunlar;

- a) Yeni oluşan veya eski lezyonda operasyon ile ilişkili olarak nedeni tam bilinmeyen ateroskleroz progresyon artışı.
- b) Cerrahi manüplasyon ve hata.
- c) Akımın azalması ve trombüs oluşumuna zemin hazırlanması.
- d) Greftten retrograd olarak proksimal koroner arter dallarına akım oluşması ile proksimal ve distal akımlar arasında turbülans oluşması ve bunun endotel hasarı ve trombüs oluşumuna zemin hazırlamasıdır²²⁹.

Birçok araştırmada, koroner aterosklerozun oluşmasında önemi olan birçok KV risk faktörü ve biyokimyasal parametrelerin gösterilmesine karşın (Tablo 10), bu risk faktörlerinin KABG ve PKG girişim sonrası ateroskleroz progresyonu üzerindeki etkileri konusunda çelişkili sonuçlar olup, ateroskleroz progresyonuna net etkileri bilinmemektedir²³⁰.

	Parametre
Demografik Özellikler	Sigara öyküsü Hipertansiyon Diyabet Hiperlipidemi
Laboratuvar Parametreleri	Kolesterol yüksekliği Trigliserid yüksekliği Düşük HDL ve yüksek LDL düzeyi Artmış Kolesterol/HDL oranı Artmış LDL/HDL oranı
Elektrokardiyografi	Geçirilmiş MI İskemik EKG değişikliği
KAH medikal tedavisinde	Aspirin tedavisi Statin tedavisi

Tablo 10 Ateroskleroz Progresyonuna Etki Eden Faktörler

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1 Hasta Grubu

Retrospektif yapılan bu çalışmaya 1990-2010 yılları arasında Florence Nightingale Hastanesi Katater Laboratuvarında yapılan koroner anjiyografi sonucunda izole KABG cerrahisi gerçekleştirilen ve taburcu olduktan sonraki izleminde çeşitli nedenlerle koroner anjiyografileri yapılan 974 hasta (738 erkek, 236 kadın, yaş ortalaması 57.9 ± 9.0) alındı. Çalışmaya kalp kapak hastalığı olan, kapak cerrahisi geçiren, kardiyomiyopati, karaciğer yetersizliği, malignitesi olan hastalar alınmadı. Çalışma T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Değerlendirme Kurulu tarafından onaylandı.(Karar No: 24.12.2010/1)

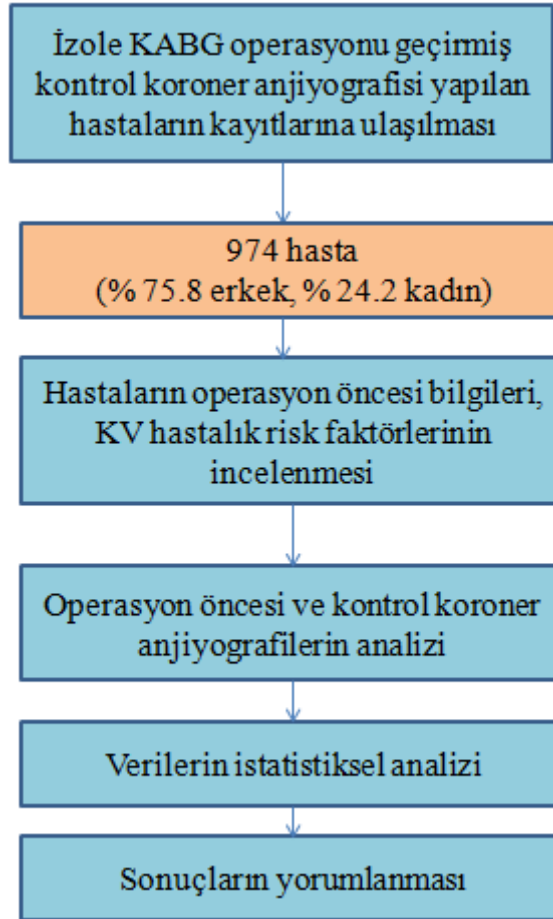
Katater laboratuvarı arşivinden, KABG cerrahisi geçirip, kontrol koroner anjiyografi yapılan hastaların kayıtlarına ulaşıldı. Hastane arşivinden ve bilgisayar ortamından hastalara ait operasyon öncesi bilgiler incelendi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, BKİ), risk faktörleri (HT, DM, şişmanlık, sigara, aile öyküsü, PDH, SVO, Karotis arter hastalığı, LV fonksiyonu, duvar hareket skor indeksi-DHSI) ve biyokimyasal değerleri (Total kolesterol, HDL, LDL, TG, BUN, kreatinin) kaydedildi. Hastaların operasyon öncesi koroner anjiyografileri tek damar, iki damar, üç damar ve ana koroner arter hastalığı olarak ayrıldı. KAH yaygınlığı, operasyon öncesi yapılan koroner anjiyografide elde edilen stenozlar üzerinden, Gensini skor indeksi hesaplanarak belirlendi. Gensini skor indeksi, damar darlık yüzdesi için belirlenen, Gensini ciddiyet katsayısının (Darlıklar 0-25%, 25-50%, 50-75% 75-90%, 90-99% ve tam tıkanıklık; Gensini puanı sırasıyla 1, 2, 4, 8, 16, 32) darlığın bulunduğu damar bölgesinin beslediği miyokard sahasının fonksiyonel önemine göre belirlenen katsayı ile çarpımı sonucunda elde edildi. Buna göre, LMCA 5; LAD prox 2.5; CX prox 2.5; LAD orta segment 1.5; RCA, distal LAD, arka inen arter (PDA), OM arter 1; diğerleri 0.5 ile çarpıldı. Operasyon raporlarından greft sayısı ve kullanılan bypass greft bilgilerine ulaşıldı.

Hastaların kontrol koroner anjiyografilerinin, operasyonun kaçınıcı yılında yapıldığı kaydedildi. Hastaların koroner anjiyografi nedenleri bilgisayar kayıtlarından ulaşılabilen veriler doğrultusunda; stabil angina pectoris (SAP), unstabil angina pectoris (USAP), ST

elevasyonsuz MI (NSTEMI), ST elevasyonlu MI (STEMI), diğ er (atipik göğüs ağrısı, dispne, kalp yetmezliği, efor testi pozitifliği, talyumda iskemi, VT) olarak sınıflandırıldı. Operasyon sonrası yapılan koroner anjiyografinin analizinde, greftte \geq % 50 darlık ve greft oklüzyon oranları belirtildi.

3.2 Çalışma Protokolü

Şekil 21: Çalışmanın Algoritması



3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda sürekli değişkenler, ortalama \pm Standart sapma (SS), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki için "Pearson", sürekli olmayan değişkenler için ise "Spearman" korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizi için korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. Korelasyon katsayısı |0 ile 0.25| arasında olanlar düşük derecede, |0.25 ile 0.50| arasında olanlar orta derecede, |0.50 ile 0.75| arasında olanlar güçlü derecede, |0.75 ile 1| arasında olanlar çok güçlü derecede korele olarak tanımlandı. Çok değişkenli analizler için lineer regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ olması kabul edildi. Tüm hesaplamalar SPSS 15.0 "Statistical Package for Social Sciences" programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri:

KABG cerrahisi uygulanan 974 hastanın yaş aralığı, 34 ile 80 arasında olup ortalama 57.9 ± 9.0 yıl olarak hesaplandı. Hastaların operasyon öncesi HT % 88,1’inde, Tip 2 DM % 40,9’unda saptandı. Operasyon öncesi ortalama LDL kolesterol seviyesi normal seviyede (118.3 ± 43.2 mg/dl), TG düzeyi ortalama 157.6 ± 95.1 olarak hesaplandı. Hastaların operasyon öncesi demografik ve klinik özellikleri Tablo 11’de verildi.

Tablo 11 KABG Cerrahisi Öncesi Demografik Veriler ve Klinik Özellikler

Yaş (yıl-ort)	57.9 ± 9.0	
Cinsiyet (erkek/kadın)	% 75.8 / % 24.2	
Beden kitle indeksi (BKİ) (Ort)	28.1 ± 3.2	
BKİ (n,%)	18,5-24,9	116 (% 11,9)
	25-29,9	576 (% 59,1)
	30 <	282 (% 28,9)
Tip 2 DM (n,%)	398 (% 40.9)	
Hipertansiyon (n,%)	858 (% 88.1)	
Sigara (n,%)	479 (% 49.2)	
	Minimum (mg/dl)	Maksimum (mg/dl)
Total kolesterol	99	429
Trigliserid	50	1111
HDL	23	99
LDL	33	338
BUN (mg/dl)	16.6 ± 4.9	
Kreatinin (mg/dl)	0.96 ± 0.6	
Aile hikayesi	438 (% 45)	
Periferik arter hastalığı (n,%)	202 (% 20.7)	
Geçirilmiş MI (n,%)	514 (% 52.8)	
Geçirilmiş PKG (n,%)	174(% 17.9)	
Geçirilmiş SVO (n, %)	42 (% 43)	
Karotis arter hastalığı (n,%)		
Hafif (<%50)	162 (% 16.6)	
Orta (% 50-69)	34 (% 3.5)	
Ciddi (\geq % 70)	32 (% 3.3)	
EF (%)		
\geq % 50	538 (% 55.2)	
% 40-49	322 (% 33.1)	
% 30-39	100 (% 10.3)	
<% 30	14 (% 1.4)	
DHSİ	1.40 ± 0.4	

PKG: Perkütan koroner girişim; SVO: Serebrovasküler olay;
EF: Ejeksiyon fraksiyon; DHSİ: Duvar hareket skor indeksi

4.2 Operasyon öncesi koroner anjiyografi bulguları:

Operasyon öncesi yapılan koroner anjiyografide hastaların % 44.5'inde üç damar hastalığı saptandı. Hesaplanan ortalama Gensini skor indeksi 66.7 ± 33.3 bulundu. (Tablo 12)

Tablo 12 Koroner Anjiyografi Bulguları Ve Gensini Skor İndeksi

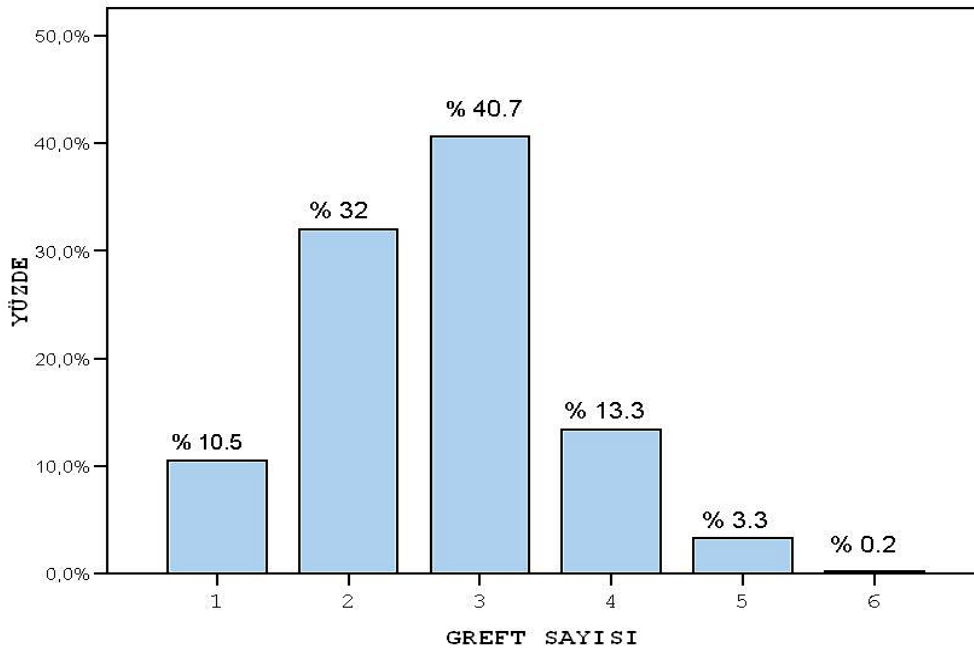
Damar tutulumu (n,%)	
Tek damar hastalığı	193 (% 19.8)
İki damar hastalığı	336 (%34.5)
Üç damar hastalığı	433 (% 44.5)
LMCA lezyonu	156 (% 16)
LAD lezyonu	915 (%97)
CX lezyonu	560 (%57.5)
RCA lezyonu	676 (%69.4)
IM lezyonu	72 (%7.4)
Yan dal hastalığı	541 (% 55.5)
Gensini skor indeksi	66.7 ± 33.3

LAD: Sol ön inen koroner arter
CX: Sirkümfleks arter

IM:Intermediar arter
RCA:Sağ koroner arter

4.3 KABG cerrahisi sonrası verileri:

KABG operasyonunda kullanılan ortalama greft sayısı 2.68 ± 0.95 olarak bulundu. KABG cerrahisinde % 40.7 oranında en fazla 3 greft kullanıldığı saptandı. Şekil 22' de greft sayılarına göre yüzde oranlar verildi.



Şekil 22 KABG Cerrahisinde Kullanılan Greft Sayısı Yüzde Oranı (%)

KABG cerrahisinde, LIMA ve SVG greft birlikte % 69, tek başına LIMA % 10.7, tek başına SVG % 4.1 olarak kullanılmıştır. (Tablo 13)

Tablo 13 KABG Operasyonunda Kullanılan Greftlerin Dağılımı

Greft adı	Greft sayı (n)	Greft yüzde (%)
LIMA	104	10.7
SVG	40	4.1
RIMA	6	0.6
LIMA+SVG	672	69
LIMA+SVG+RIMA	84	8.6
LIMA+RIMA	64	6.6
RIMA+SVG	4	0.4

KABG operasyonunda, LİMA-LAD grefti % 80.1, SVG-OM grefti % 41.4 ve SVG-RCA grefti % 29.4 oranında kullanılmıştır. (Tablo 14)

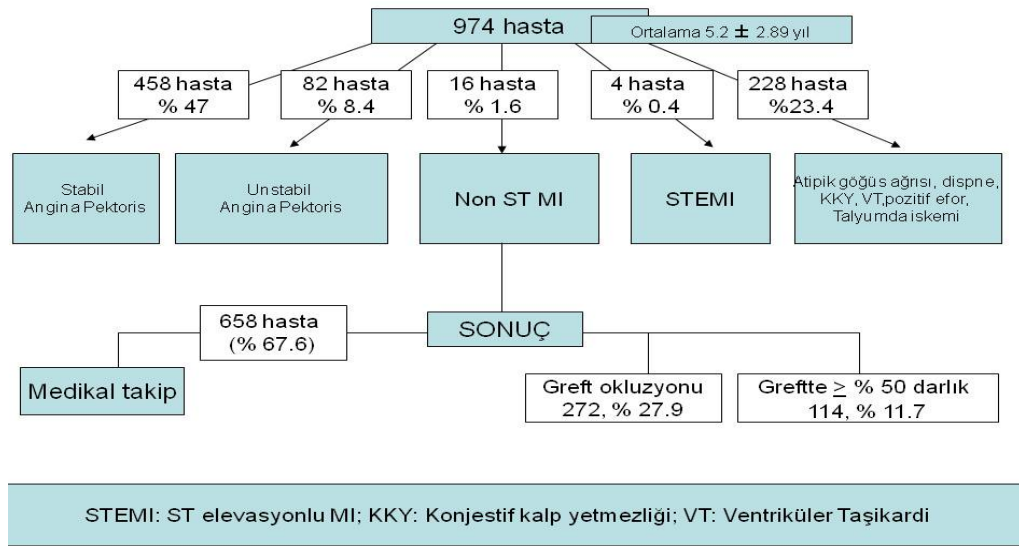
Tablo 14 KABG operasyonunda bypass greftlere ait yüzde oran (%)

Bypass greft	Bypass greft sayı (n)	Bypass greft yüzde (%)
LIMA-LAD	780	80.1
SVG-OM	403	41.4
SVG-RCA	286	29.4
SVG-RDP	190	19.5
SVG-Dx	146	15
SVG-SEQ	102	10.5
RIMA-LAD	96	9.9
LIMA-SEQ	94	9.7
LIMA-OM	52	5.3
SVG-LAD	48	4.9
RIMA-RCA	46	4.7
SVG-Cx	42	4.3
SVG-IM	35	3.6
LIMA-RCA	24	2.4
RIMA-OM	22	2.2
LIMA-Dx	6	0.6
LIMA-Cx	6	0.6
RIMA-RDP	8	0.8

KABG operasyonu sonrası, yoğun bakımda kalış süresi ortalama 1.95 ± 0.4 gün, hastanede kalış süresi ise ortalama 10.2 ± 2.56 gün olarak bulundu. Hastane içerisinde klinik takibi sırasında 14 hastada (%1.4) SVO gelişmiş, operasyona bağlı ya da başka bir nedenle ölüm görülmemiştir.

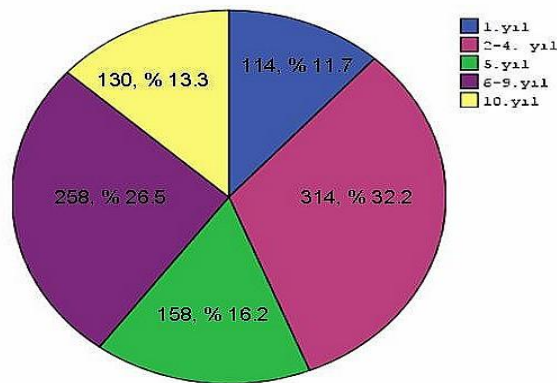
4.4 Kontrol koroner anjiyografi bulguları:

İzole KABG cerrahisi yapılan 974 hastaya minimum 1. yıl, maksimum 10. yılda ortalama 5.2 ± 2.89 yılda koroner anjiyografi yapılmıştır. Koroner anjiyografi yapılma nedenleri; 458 hastada (% 47) stabil angina pektoris, 82 hastada (% 8.4) USAP, 16 hastada (% 1.6) NSTEMI, 4 hastada (% 0.4) STEMI, 414 hastada (% 42.5) atipik göğüs ağrısı, dispne, kalp yetmezliği, efor testi pozitifliği, VT, talyumda iskemi olarak tespit edildi. Yapılan koroner anjiyografilerin incelemesinde, 272 greft tıkalı (%27.9) bulundu. 114 (%11.7) greftte \geq % 50 darlık tespit edildi. 658 hastaya (% 67.6) medikal takip kararı verildi.(Şekil 23).



Şekil 23 Kontrol Koroner Anjiyografinin Özellikleri

KABG cerrahisi sonrası yapılan koroner anjiyografi, yıllara göre beş gruba ayrıldı. Buna göre 114 hastaya (% 11.7), 1. yılda, 158 hastaya (% 16.2) 5. yılda, 130 hastaya (% 13.3) ise 10. yılda koroner anjiyografi yapılmış olduğu bulundu.(Şekil 24)



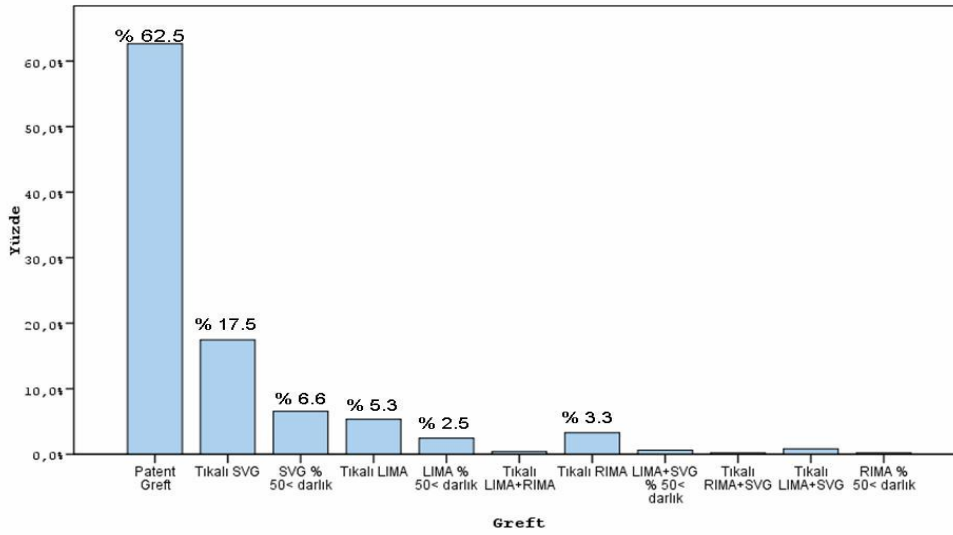
Şekil 24 Yıllara Göre Kontrol Koroner Anjiyografi Yapılan Hasta Sayıları

Fitzgibbon klasifikasyon sistemine²³¹ göre greft darlıkları; grade A, greft < % 50 darlık; grade B, greft \geq % 50 darlık; grade O, tıkalı greft olarak sınıflandırıldı. Buna göre 272 (% 27.9) tıkalı greft saptandı. (Tablo 15)

Tablo 15 Fitzgibbon Klasifikasyon Sistemi

Grade A, n, %	602, % 61.8
Grade B, n, %	114, % 11.7
Grade O, n, %	272, % 27.9

Koroner anjiyografi sonuçlarında, tüm greftlerdeki açıklık oranı % 62.5; tıkalı LIMA oranı % 5.3, tıkalı SVG oranı % 17.5, tıkalı RIMA oranı % 3.3 bulundu. (Şekil 25)



Şekil 25 Koroner Anjiyografide Tıkalı ve > % 50 Darlık Görülen Greft Yüzdeleri

Koroner anjiyografi sonucunda; tüm greftlerde açıklık oranı 1. yılda % 52.6, 5. yılda % 64.6, 10. yılda % 38.4 bulundu.

SVG açıklık oranı 1. yılda % 73.6, 5. yılda % 83.5, 10. yılda % 61.5 olarak saptandı.

LIMA açıklık oranı 1. yılda % 90.1, 5. yılda % 94.6, 10. yılda % 95.3 bulundu. 1 yılın sonunda % 3.5 oranında, 10 yılın sonunda da % 4.6 oranında LIMA da \geq % 50 darlık olduğu görüldü. RIMA için açıklık oranı, 1. yılda % 92.9, 5. yılda % 93.6, 10. yılda % 93.8 hesaplandı.

Koroner anjiyografi sonucunda, tıkalı LIMA olan 62 hastanın % 67.7'sinde, tıkalı RIMA olan 40 hastanın % 50'sinde, tıkalı SVG olan hastaların % 61.1'inde SAP nedeni ile anjiyografi yapıldığı saptandı. STEMI nedeni ile başvuran 4 hastanın 2'sinde LIMA tıkalı, 2'sinde ise RIMA ve SVG'nın tıkalı olduğu bulundu. Atipik göğüs ağrısı, dispne, efor testi pozitifliği, talyumda iskemi, VT nedeni ile 414 hastaya yapılan koroner anjiyografi sonucunda % 79.7 oranında greft açık saptandı.

4.5 Greft açıklık oranına risk faktörleri / Gensini skor indeksi etkisi

4.5.1 Korelasyon analizi

KABG yapılan 974 hastanın operasyon öncesi risk faktörlerinin tüm greft tıkanıklıklarına etkisini değerlendirmek amacıyla korelasyon analizi yapıldı. Buna göre; tüm greftlerde tıkanık ile aile hikayesi arasında ($r= 0.09$, $p=0.005$), sigara arasında ($r= 0.09$, $p= 0.004$) ve yaş arasında ($r= 0.139$, $p= <0.001$) anlamlı korelasyon bulundu. Analiz sonucunda tüm greftlerde tıkanıklık ile HT, HL, DM arasında ilişki saptanmadı. Gensini skoru indeksi ile greft tıkanıklığı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. (Tablo 16)

Tablo 16 Tüm Greftlerde Tıkanıklık-Risk Faktörleri / Gensini Risk Skor İndeksi Korelasyon Analizi

Risk faktörleri / Gensini skor indeksi	r Değeri	p Değeri
Gensini skor indeksi	0.004	0.9
Yaş	0.13	< 0.001
Aile Hikayesi	0.09	0.005
Sigara	0.09	0.004
BKI	0.005	0.88
Kreatinin	0.04	0.15
BUN	0.002	0.95
HT	0.04	0.15
Tip 2 DM	0.01	0.54
Total kolesterol	0.02	0.52
Trigliserid	0.02	0.52
LDL	0.04	0.89
HDL	0.005	0.87
Periferik arter hastalığı	0.014	0.67
EF	0.05	0.10
DHSI	0.04	0.17
Geçirilmiş MI	-0.16	0.61
Geçirilmiş PKG	0.04	0.16
Karotis arter hastalığı	-0.003	0.91
Serebrovasküler hastalık	0.05	0.06

Tüm greftlerde \geq % 50 darlık ile risk faktörleri arasında yapılan korelasyon analizinde HT ile anlamlı korelasyon ($r=0.07$, $p=0.02$), gensini skor indeksi ile anlamlı korelasyon bulundu ($r= 0.08$, $p= 0.01$). Diğer risk faktörleri ile ilişki bulunmadı. (Tablo 17)

Tablo 17 Tüm Greftlerde \geq % 50 Tıkanıklık-Risk faktörleri /Gensini Skor İndeksi Korelasyon Analizi

Risk faktörleri / Gensini skor indeksi	r Değeri	p Değeri
Gensini skor indeksi	0.082	0.01
HT	0.075	0.02
Yaş	0.001	0.96
Aile Hikayesi	-0.004	0.21

Sigara	0.006	0.85
BKİ	0.037	0.25
Kreatinin	-0.003	0.93
BUN	0.027	0.40
Tip 2 DM	-0.023	0.46
Total kolesterol	0.007	0.83
Trigliserid	-0.026	0.42
LDL	-0.003	0.93
HDL	0.039	0.22
PAH	0.019	0.56
EF	-0.031	0.34
DHSI	-0.007	0.82
Geçirilmiş MI	0.018	0.57
Geçirilmiş PKG	0.030	0.34
Karotis arter hastalığı	0.02	0.46
SVO	-0.014	0.65

PAH: Periferik arter hastalığı; SVO: Serebrovasküler olay;
BKİ: Beden Kitle İndeksi EF: Ejeksiyon Fraksiyon; DHSI: Duvar hareket skor indeksi

4.5.1.1 Tıkalı greft sayısına göre korelasyon analizi

Koroner anjiyografi sonucunda; tek bir greft tıkanıklığı ile risk faktörleri arasındaki korelasyon analizinde; yaş, sigara, aile hikayesi, SVO, DHSI ile anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 18). Gensini skor indeksi ile anlamlı korelasyon bulunmadı. Tip 2 DM, HT, HL ile ilişki bulunmadı.

Tablo 18 Bir Greft Tıkanıklığı ve Risk Faktörleri / Gensini Skor İndeksi Arasında Korelasyon Analizi

Risk faktörleri	r Değeri	p Değeri
Yaş	-0.15	< 0.001
Serebrovasküler hastalık	0.082	0.01
Aile hikayesi	0.12	<0.001
Sigara	0.81	0.01
DHSI	0.069	0.03

Birden fazla greft tıkanıklığı ile risk faktörleri arasında sadece total kolesterol, serum LDL seviyesi ve geçirilmiş PKG öyküsü ile anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 19). Gensini skor indeksi ile anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 19 Birden Fazla Greft Tıkanıklığı ve Risk Faktörleri / Gensini Skor İndeksi Korelasyon Analizi

Risk faktörü	r Değeri	p Değeri
Total kolesterol	0.07	0.002
LDL	0.085	0.008
Geçirilmiş PKG	0.100	0.002

Tek bir greftte \geq % 50 darlık ile sadece HT arasında korelasyon saptanırken ($r= 0.084$, $p= 0.008$), birden fazla greft de \geq % 50 darlık ile sadece aile hikayesi arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r= 0.06$, $p=0.04$). Her iki grupta da gensini skor indeksi ile anlamlı korelasyon saptanmadı.

4.5.1.2 Tıkalı greft tipine göre korelasyon analizi

Tıkalı LIMA ile DM, geçirilmiş MI, EF arasında anlamlı korelasyon saptandı. Gensini skor indeksi ile de korelasyon bulundu. Tıkalı LIMA ile HT, HL arasında ilişki bulunmadı. LIMA \geq % 50 darlık ile risk faktörleri ve gensini skor indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.(Tablo 20)

Tablo 20 Tıkalı LIMA ve Risk Faktörleri / Gensini Skor İndeksi Korelasyon Analizi

Risk faktörü / Gensini skor indeksi	r Değeri	p Değeri
Tip 2 DM	0.09	0.002
Geçirilmiş MI	0.07	0.02
EF	- 0.06	0.03
Gensini skor indeksi	0.09	0.005

Tıkalı RIMA ile EF arasında negatif yönde; DHSİ, sigara ve aile hikayesi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Gensini skor indeksi ile anlamlı korelasyon bulundu. Tıkalı RIMA ile HT, DM, HL arasında ilişki bulunmadı. RIMA \geq % 50 darlık ile risk faktörleri ve gensini skor indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.(Tablo 21)

Tablo 21 Tıkalı RIMA ve Risk Faktörleri / Gensini Skor İndeksi Korelasyon Analizi

Risk faktörü / Gensini skor indeksi	r Değeri	p Değeri
Gensini skor indeksi	0.09	0.002
Sigara	0.08	0.007
DHSİ	0.06	0.04
EF	- 0.06	0.04
Aile hikayesi	0.08	0.009

Tıkalı SVG ile gensini skor indeksi arasında anlamlı korelasyon bulundu. EF ile negatif yönde anlamlı; yaş, DHSİ, geçirilmiş PKG, sigara ile pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Tıkalı SVG ile DM, HT, HL ilişkili bulunmadı. SVG \geq % 50 darlık ile risk faktörleri ve gensini skor indeksi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.(Tablo 22)

Tablo 22 Tıkalı SVG ve Risk Faktörleri / Gensini Skor İndeksi Korelasyon Analizi

Risk faktörü / Gensini skor indeksi	r Değeri	p Değeri
Gensini skor indeksi	0.10	0.001
Yaş	0.11	<0.001
Sigara	0.09	0.004

DHSI	0.09	0.003
EF	-0.12	<0.001
Geçirilmiş PKG	0.06	0.04

4.5.2 Regresyon analizi

Tüm greft tıkanıklığıyla ilişkili bağımsız risk faktörlerinin saptanması için yaş, cinsiyet, BKİ, HT, DM, Total kolesterol, TG, LDL, HDL, Bun, Kreatinin, sigara, aile hikayesi, PAH, geçirilmiş MI, geçirilmiş PKG, karotis arter hastalığı, EF, DHSI, SVO, gensini skor indeksi arasında çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı.

Yaş, sigara, aile hikayesi, PAH, geçirilmiş MI'nın tüm greftlerin tıkanıklığında bağımsız risk faktörü olduğu anlaşıldı. (Tablo 23) HT, DM, HL başta olmak üzere diğer risk faktörleri ve gensini skor indeksinin greft tıkanıklığı için bağımsız risk faktörü olmadığı saptandı. (Tablo 23) Tüm Greftlerde \geq % 50 darlık ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin saptanması için yapılan lineer regresyon analizinde; sadece HT (Beta değeri= 0.081, p= 0.01) ve gensini skor indeksinin (Beta değeri=0.001, p= 0.003) bağımsız risk faktörü olduğu anlaşıldı.

Tablo 23 Tüm Greftlerde Tıkanıklık ve Risk Faktörleri/Gensini Skor İndeksi Regresyon Analizi

Risk Faktörü / Gensini Skor İndeksi	Beta Değeri	p Değeri
Yaş	0.006	<0.001
Cinsiyet	0.008	0.82
BKİ	0.002	0.68
HT	0.060	0.19
Tip 2 DM	0.001	0.96
Total kolesterol	0.001	0.06
Trigliserid	0.000	0.38
LDL	0.001	0.10
BUN	0.003	0.37
HDL	0.003	0.10
Kre	0.029	0.17
Sigara	0.101	0.003
Aile Hikayesi	0.063	0.03
PAH	0.097	0.02
Geçirilmiş MI	0.078	0.02
Geçirilmiş PKG	0.064	0.11
Karotis arter hastalığı	0.011	0.61
SVO	0.120	0.10
EF	0.049	0.22
DHSI	0.013	0.86
Gensini skor indeksi	0.006	0.99

PAH: Periferik arter hastalığı; PKG: Perkütan koroner girişim; SVO: Serebrovasküler olay;
BKİ: Beden Kitle İndeksi EF: Ejeksiyon Fraksiyon; DHSI: Duvar hareket skor indeksi

4.5.2.1 Tıkalı greft sayısına göre regresyon analizi

Tek bir greft tıkanıklığı ve birden fazla greft tıkanıklığı ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin saptanması için lineer regresyon analizi yapıldı. Buna göre; yaş, sigara, aile hikayesi, PAH, geçirilmiş MI, SVO tek bir greft tıkanıklığında bağımsız risk faktörü olduğu bulundu. (Tablo 24) Birden fazla greft tıkanıklığında ise aile hikayesi, geçirilmiş PKG, EF, DHSI bağımsız risk faktörü olarak saptandı. (Tablo 24) Tek bir greft tıkanıklık ve birden fazla greft tıkanıklık ile DM, HT, HL arasında ilişki bulunmadı.

Tablo 24 Greft Tıkanıklığı ve Risk Faktörleri/Gensini Skor İndeksi Regresyon Analizi

Risk faktörleri / Gensini skor indeksi	Tek bir greftte tıkanıklık		> 1 greft tıkanıklık	
	Beta değeri	p Değeri	Beta değeri	p Değeri
Yaş	0.006	<0.001	0.000	0.78
Cinsiyet	0.013	0.71	0.000	0.97
BKİ	0.002	0.56	0.001	0.59
HT	0.033	0.45	0.026	0.19
Tip 2 DM	0.009	0.76	0.011	0.43
Total kolesterol	0.001	0.06	0.005	0.77
Trigliserid	0.000	0.41	0.005	0.86
LDL	0.002	0.03	0.000	0.47
BUN	0.003	0.29	0.000	0.82
HDL	0.002	0.21	0.001	0.21
KRE	0.021	0.30	0.007	0.42
Sigara	0.078	0.01	0.024	0.09
Aile Hikayesi	0.089	0.02	0.025	0.04
PAH	0.086	0.03	0.012	0.51
Geçirilmiş MI	0.067	0.03	0.011	0.46
Geçirilmiş PKG	0.016	0.67	0.048	0.006
Karotis arter hastalığı	0.008	0.70	0.003	0.73
SVO	0.166	0.01	0.047	0.13
EF	0.011	0.78	0.039	0.02
DHSI	0.095	0.17	0.083	0.01
Gensini skor indeksi	0.000	0.68	0.000	0.32

Gensini skor indeksinin, bir greftte \geq % 50 darlık ile ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu bulundu (Beta değeri=0.001, p=0.02). Aile hikayesinin ise birden fazla greft \geq % 50 darlık ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. (Beta değeri=- 0.015, p değeri=0.03)

4.5.2.2 Tıkalı greft tipine göre regresyon analizi

Tıkalı LIMA ile ilişkili bağımsız risk faktörleri DM, geçirilmiş MI, gensini skor indeksi saptanırken (Tablo 25), LIMA \geq % 50 darlık ile ilgili bağımsız risk faktörleri BKİ, geçirilmiş PKG, EF, DHSI olarak bulundu. Tıkalı LIMA ile HT ve HL arasında ilişki bulunmadı.

Tablo 25 Tıkalı LIMA ile Risk Faktörleri Regresyon Analizi

Tıkalı LIMA- Bağımsız risk faktörleri		
	Beta Değeri	p Değeri
Tip 2 DM	0.039	0.02
Geçirilmiş MI	0.036	0.04
Gensini skor indeksi	0.001	0.03

Tıkalı RIMA ile ilişkili bağımsız risk faktörleri sigara, aile hikayesi, PAH, gensini skor indeksi olarak saptandı. (Tablo 26) RIMA \geq %50 darlık ile ilişkili bağımsız risk faktörü bulunmadı.

Tablo 26 Tıkalı RIMA ile Risk Faktörleri Regresyon Analizi

	Beta Değeri	p Değeri
Sigara	0.047	0.001
Aile hikayesi	0.033	0.013
PAH	0.059	0.002
Gensini skor indeksi	0.001	0.001

Tıkalı SVG ile ilişkili bağımsız risk faktörü yaş, gensini skor indeksi, sigara, EF, geçirilmiş PKG olarak saptandı. (Tablo 27) Tıkalı SVG ile HT, DM, HL arasında ilişki bulunmadı. SVG \geq % 50 darlık ile ilişkili sadece gensini skor indeksi bağımsız risk faktörü olarak bulundu.

Tablo 27 Tıkalı SVG ile Risk Faktörleri Regresyon Analizi

Tıkalı SVG-Bağımsız risk faktörleri		
	Beta Değeri	p Değeri
Yaş	0.005	0.002
Geçirilmiş PKG	0.080	0.02
Gensini skor indeksi	0.001	0.002
Sigara	0.073	0.002
EF	0.101	0.004

5. TARTIŞMA

KAH'ı tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir²³². KAH'larında risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile ölümcül olmayan koroner olayların azaltılabileceği ve KV ölümlerin yarıya indirilebileceği bilinmektedir. Bu nedenle de risk faktörlerinin çok iyi bilinip, önlenebilen risk faktörlerine karşı önlem almak gerekmektedir.

KABG cerrahisi, KAH olan hastalarda 1960'ların sonundan beri yaygın şekilde gerçekleştirilmektedir.²³³ Cerrahi sonrası hastaların prognozu arter ve ven greftlerin uzun dönem açıklığına bağlıdır.²³⁴ Operasyon sonrası 1 yıl içinde greftlerin yaklaşık % 15-20'si tıkanmaktadır.^{235,236} Çoğu tıkanıklık ilk ay içerisinde gerçekleşmektedir.²³⁷ KABG cerrahisi sonrası 1 ve 6 yıl arasında greft tıkanıklığının yıllık artış hızı % 1-2, sonrasında da % 4-6 olduğu bilinmektedir. Cerrahiden yaklaşık 10 yıl sonra hastaların üçte birinde gelişen tekrarlayan angina ve AKS nedeniyle yeni KABG ya da PKG ihtiyaç duyulmaktadır.^{238,239}

CABG, anginanın hafifletilmesinde ve yaşam kalitesini arttırmada etkin bir tedavi seçeneğidir. Hastaların 5 yıl sonunda % 80'i, 10 yılda % 63'ü anginasız kalır. Cerrahi sonrası tekrarlayan angina için bağımsız risk faktörleri kadın cinsiyet, şişmanlık, cerrahi öncesi HT ve IMA greftinin kullanılmamasıdır²⁴⁰. 5-15 yılları arasında iskemik olayların artışı, ven greftlerinde ilerleyici tıkanıklık ve doğal koroner arterlerde hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir. Hastalık ilerleyişi, daha önceden var olan bir lezyonun ilerlemesi ya da yeni % 50 ya da daha fazla lümen daralma olarak tanımlanır. Doğal koroner damarlarda, hastalık ilerleyişi 5 ile 10 yıl içinde % 20 ile % 40 oranında görülür²⁴¹. Hastalık ilerleme hızı, greftlenmiş doğal koroner arterlerde, greftlenmemiş olanlara göre 3 ile 6 kat daha yüksektir²³⁷.

KABG cerrahisinde, geçmişten günümüze kadar çeşitli greftler kullanılmıştır. Kullanılacak greftin seçimini etkileyen bazı faktörler vardır. Bu faktörlerden bazıları zamanla değişirken bazıları halen önemini korumaktadır. Hastanın yaşı, tıbbi hikayesi, kullanılması planlanan greftin uygunluğu, hangi koroner artere uygulanacağı, koroner arterin stenoz oranı ve cerrahin tercihi greft seçimini etkileyen faktörler olarak sıralanabilir.²⁴² Operasyonun 1. ayında gerçekleşen greft tıkanıklığında, damara spesifik faktörler (greft damarının çapı, operasyon sırasındaki travma) nedeniyle oluşan trombotik tıkanıklık etkiliyken, geç greft tıkanıklığında (Operasyondan 1 yıl sonra) ateroskleroz ve intimal hiperplazinin etkili olduğu bilinmektedir.²³⁴ İnsülin direnci olan hastalarda, intimal hiperplazi gelişimi insülin hormonunun mitojenik etkisinden kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda, tüm greftlerdeki tıkanıklıkta yaş, aile hikayesi, sigara, PAH ve geçirilmiş MI bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi. Ayrıntılı alt grup analizinde de aile hikayesinin tek bir greft ve birden fazla greft tıkanıklığında bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Aynı zamanda, tek bir greft tıkanıklığında yaş, sigara, PAH, geçirilmiş MI ve SVO bağımsız risk faktörüken; Birden fazla greftte tıkanıklık gelişmesinde aile hikayesi, EF, DHSI bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Benzer çalışmalara baktığımızda, Kaya E ve ark.²⁴³ yaptığı bir çalışmada yaş, cinsiyet, LMCA hastalığı varlığı, DM, HL, LV disfonksiyonunun uzun dönem takipte greft açıklık oranına etki etmediği saptanmıştır. Ulus T ve ark.²⁴⁴ yaptığı çalışmada, serum LDL kolesterol ve TG düzeyinin greft darlığına etkili olduğunu tespit etmiştir. Campeau ve ark.²⁴⁵ yaptığı çalışmada ise yüksek plazma kolesterol ve LDL seviyesi, düşük HDL seviyesi, greft ateroskleroz progresyonunda etkili olduğunu bulmuştur. Diada ve ark.²⁴⁶

yüksek serum lipid seviyesi, greftte ateroskleroz progresyonuna neden olarak, cerrahi sonrası MI, PKG gibi geç klinik olaylarla ilişkili olabileceğini saptamıştır. Ulus T ve ark.²⁴⁴ aile hikayesinin, greft tıkanıklığında bağımsız bir belirleyici olduğunu saptamıştır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; uzun dönem greft açıklık oranına KAH risk faktörlerinin etkisi tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda, operasyon öncesi HT, DM ve yüksek-düşük lipid seviyesinin tüm greft tıkanıklıklarında etkili olmadığı bulundu. Bu durum ateroskleroz oluşumunun ve ilerleyiş hızının multifaktöryel risk faktörlerinden etkilendiğini göstermektedir.

Moise A ve ark.²⁴⁷ yaptıkları çalışmada, operasyon öncesi koroner anjiyografide koroner skoru yüksek olan hastalarda ateroskleroz progresyonunun daha sık olduğu bildirilmiştir. Ancak skorlamada önemsiz darlıkların dikkate alınması nedeniyle koroner skorlamanın hastalığın seyrinin tahmininde önemli olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır.^{248,249} Van Brussel BL ve ark.²⁵⁰ yaptığı bir çalışmada da ateroskleroz progresyon oranının KV risk faktörleri ve koroner anjiyografide saptanan ateroskleroz yaygınlık ve ciddiyeti ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da, tüm greft tıkanıklıkları ile gensini skor indeksi arasında ilişki bulunmazken yapılan altgrup analiz sonuçlarında LIMA, SVG, RIMA tıkanıklığında gensini skor indeksi ile ilişki saptandı.

Arteriyel greftlerin klinik kullanımının getirdiği faydalar, ven greftlerinden daha üstündür.^{251,252} Arteriyel greftlerde erken tıkanıklık ve ilerleyici ateroskleroz oldukça nadirdir. Arteriyel greft kullanımı sonucunda açıklık oranlarının artmasının, angina sıklığını azaltarak daha iyi bir yaşam kalitesi getirdiği, bypass sonrasında yeni girişimlerde azalmaya yol açtığı ve uzun dönem sağ kalımı arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^{253,254} KABG cerrahisinde IMA, farklı moleküler ve hücresel yapı, ateroskleroza gösterdiği direnç nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. IMA, özellikle 65 yaşından genç hastalarda genellikle belirgin biçimde ateroskleroz taşımamaktadır. Koroner arter greftlendiği zaman neredeyse aorta-koroner ven greftlerinde gözlenen intimal hiperplaziden büyük oranda korunmuştur²⁵⁵ ve arterin fonksiyonel kapasitesi (endotel bağımlı vazodilatasyon) intakt kalır²⁵⁶. Fakat, fibrointimal proliferasyon nadir görülse de IMA greftlerinde de gelişebilir ve geç dönemde IMA greft darlığına neden olabilir²³⁴. Yapılan çalışmalarda, geç dönemde oluşan bu tıkanıklık, anastomoz problemleri, greft materyaline ait özellikler, koroner arter yapısı veya koroner arter ile yarışmalı akım ile ilişkili bulunmuştur.²⁵⁷ Nadir görülen anatomik anomaliler, arteritis, multiple anevrizmalar, göğüs deformitesi, malignensi, asbestozis IMA kullanımı için sayılabilecek kontrendikasyonlar arasındadır.^{258,259} Çalışmamızda 974 hastaya yapılan koroner anjiyografi sonucunda, LIMA kullanım oranı % 94.9'dur. RIMA kullanım oranı ise % 15.8'dir. Bu oran diğer çalışmalarla uyumludur. Çeşitli çalışmalarda sağ ve sol IMA arasında morfolojik ve fizyolojik fark saptanmamış ve önemli olanın hedef koroner arter ve anatomik pozisyon olduğu bildirilmiştir.²⁶⁰ Fakat, sol IMA, LAD anastomozu için altın standart olarak kabul edilmektedir.²⁶¹ Bunun nedeni, anatomik olarak sol IMA'nın distali serbestleştirilip LAD'e anastomozunun kolaylıkla yapılabilmesi gösterilebilir. Ancak, arteriyel greftlerden hangisinin ikinci olarak seçileceği tam olarak ortaya konmamıştır. Çalışmamızda da, KABG cerrahisi sonucunda, diğer çalışmalarla uyumlu olarak LIMA kullanımı, RIMA kullanımından daha fazla tercih edildiği görülmüştür. Hastanemizde arteriyel greftlerden GEA ve RA tercih edilmemiştir. Goldman S ve ark.²³⁴ yaptığı bir çalışmada, IMA greft açıklığının 1 yılda % 95, 5 yılda % 87, 10 yılda % 85 olduğu bildirilmiştir. Galbut ve ark.²⁶² 5. yılda bilateral IMA ve sol IMA kullanımında % 92, sağ IMA'da % 85, SVG'de % 65 açıklık oranı tespit etmişlerdir. Yine, Gillinov AM ve ark.²⁶¹ yaptığı başka bir çalışmada, LIMA için 5 yıllık açıklık oranı % 95 olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da, diğer çalışmalarla uyumlu olarak LIMA açıklık oranı 1. yıl % 90.1, 5. yıl 94.6, 10. yıl % 95.3 elde edildi.

Litaratürde, RIMA için verilen beş yıllık açıklık oranları % 52-95 arasında değişmektedir.^{263,264} Bazı çalışmalarda, RIMA ait açıklık oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{265,266} Bunun nedeni olarak, anastomoz için RIMA'nın daha distal segmentlerinin kullanılması ve genellikle LAD dışındaki damarlara uygulanması gösterilmiştir.²⁶⁷ Çalışmamızda, RIMA için 1. yılda açıklık oranı % 92.9, 5. yılda % 93.6, 10. yılda % 93.8 olarak bulundu. Çalışmamızda RIMA açıklık oranlarının yüksek olmasının nedeninin, RIMA-LAD anastomozunun RIMA'nın diğer damarlara olan anastomozundan daha fazla kullanılması ve hastanemiz kalp damar cerrahisi ekibinin deneyimli olması gösterilebilir. Tek IMA greftinin tek başına SVG'e üstünlüğü tartışılmazken²⁶⁸, bilateral IMA greftlerinin tek IMA ve tek SVG greftine üstünlüğü daha az kabul edilmiştir²⁶⁹. Bilateral IMA greft kullanımı ile ilgili ilk deneyimlerde; kanama, yara enfeksiyonu, uzamış ventilatör desteği gibi artmış cerrahi sonrası komplikasyonlar yer alması nedeni ile tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Sonraki dönemde yapılan randomize çalışmalarda, bilateral IMA greft kullanımına karşı, tek IMA ve tek SVG greftlemesinin de daha az tekrarlayan angina, yeniden operasyon, MI, iyileşmiş sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir²⁶⁴. Berkelow ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 8 yılda bilateral IMA açık kalma oranı ile tek IMA arasında bir fark olmadığını bildirilmiştir (%96 ve % 92). Çalışmamızda da 10 yıllık bilateral IMA açık kalma oranı % 93.5 bulunarak literatürle benzer sonuçlar elde edildi.

LIMA tıkanıklığına risk faktörlerinin etkisine baktığımızda, çalışmamızda LIMA tıkanıklığında DM ile birlikte geçirilmiş MI öyküsü ve EF'nin ilişkili olduğu bulundu. Aynı zamanda LIMA tıkanıklığında DM, geçirilmiş MI ve gensini skor indeksinin bağımsız risk faktörü olduğu gösterildi. Serum lipid seviyesi, HT ve diğer komorbid hastalıkların LIMA tıkanıklığında etkisi bulunmadı. Yapılan çalışmalarda KAH risk faktörlerinin IMA akımına etkisi özellikle erken dönemde minimal olduğu gösterilmiştir.²⁷⁰ Çalışmalarda, DM'in, KABG ameliyatlarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{271,272} Aynı zamanda, diyabetik hastalarda arteryel greft kullanımının greft açıklığı süresini arttırdığı bulunmuştur.²⁷³ C. Sağ ve ark. yaptığı bir çalışmada HL ve sigara dışındaki risk faktörlerinin IMA tıkanıklığında etkili olmadığı saptanmıştır.²⁷⁴ IMA'da ateroskleroz gelişim oranının düşük olmasının nedeni elastik lamina yapısına bağlanmıştır²⁷⁵.

Ven greftlerinde aterotrombotik tıkaçıcı hastalığın daha hızlı seyretmesi, uzun dönemde açıklık oranlarının arteryel greftlere göre daha düşük olmasına neden olmaktadır.²⁷⁶ SVG hastalığı 3 aşamaya ayrılabilir: greft trombozundan kaynaklanan erken hastalık (Ameliyat sonrası ilk 1 ay içinde); neointimal hiperplazi ile ilişkili orta dönem hastalık (Ameliyat sonrası 1 ay-1 yıl arası), greft aterosklerozu ve geç dönem greft trombozundan kaynaklanan geç hastalık (Ameliyat sonrası, 1 yıldan daha geç)^{277,278}. Venöz greftlerin % 13-14'ünde postoperatif ilk ayda trombozis nedeniyle tıkanıklık meydana gelir. Postoperatif 1. yıl ven duvarının intimasında düz kas hücrelerinde proliferasyon başlar.²⁷⁹ Bu durum anjiyografik olarak greft çapının % 25-30 daralması olarak görülür. SVG'lerin % 15'i 1 yıl içinde kapanır.²⁸⁰ Özellikle insülin direnci ile uyarılan intimal hiperplazi nedeniyle yıllık % 2 greftte tıkanıklık gelişir.²⁸¹ İntimal hiperplazi alanında lipit infiltrasyonu ve sonrasında ateroskleroz gelişir. SVG'nin mediası çok kalın sirküferansiyel düz kas hücrelerinden oluşmuştur ve intraluminal basınç artışında IMA'ya oranla daha çok intimal ve medial hasara uğrar. Barner HB ve ark.²⁸² yaptığı bir çalışmada, ven greftlerinin açık kalma oranı 1. yıl % 95, 5. yıl % 74 bulunmuştur. Goldman S ve ark.²³⁴ yaptığı çalışmada da, SVG açıklığı 1 yılda % 84, 6 yılda % 69, 10 yılda % 61 olduğu bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda da, SVG'lerin % 50'si 12 yılda tıkanığı, diğer % 50'sinde de ateroskleroz geliştiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu 1. yılda SVG açıklık oranı %73.6, 5. yılda % 83.5, 10. yılda % 61.5 olarak bulundu.

SVG ile risk faktörleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; çalışmamızda SVG tıkanıklığı ile DM, HL, HT arasında ilişki saptanmadı. SVG tıkanıklığı ile sigarayla birlikte yaş, geçirilmiş PKG, EF, DHSI ilişkili bulundu. Aynı zamanda SVG tıkanıklığında sigara ile birlikte yaş, gensini skor indeksi, geçirilmiş PKG, EF bağımsız risk faktörü olarak gösterildi. Yapılan çalışmalarda HL, doğal koroner damarlarda olduğu kadar SVG'lerde tıkanıklık gelişiminde temel belirleyici olarak gösterilmiştir²⁸³. Domanski ve ark.²⁸⁴ yaptığı çalışmada, SVG ateroskleroz progresyonunda HT etkili bulunmuştur. Campos ve ark.²⁸⁵ yaptığı çalışmanın sonucunda da ciddi HT ateroskleroz progresyonunda risk faktörü olarak gösterilmiştir. Cosgrove ve ark.²⁸⁶ yaptığı bir çalışmada LV fonksiyon bozukluğunun ven greft ateroskleroz progresyonunda etkili olduğu saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda da sigara kullanımı SVG aterosklerozu ile yakından ilişkili bulunmuştur.²⁸⁷

Aterosklerotik süreci yavaşlatmada medikal tedavinin etkisini de araştıran çalışmalar mevcuttur. Anti-platelet tedavi ile yapılan çalışmalarda, aspirin tedavisinin etkinliği operasyondan 1, 7, 24 saat önce başlandığında gösterilmiş, fakat 48 saat sonra başlananlarda gösterilememiştir²⁸⁸. Yapılan 3 randomize çalışmada da lipid düşürücü tedavinin venöz greft yetersizliğini önlemede önemli olduğu vurgulanmıştır²⁸⁸. Çalışmamızda medikal tedavinin uzun dönem etkisinin değerlendirilememesi, çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak, uzun dönem greft açıklığını arttırmayı amaçlayan önlemler sıklıkla genel aterosklerotik süreci yavaşlatmaya yönelik olanlardır. KAH'nın değiştirilebilen risk faktörlerinin kontrolü yoluyla KDH insidansında azalma konusunda umut verici kanıtlar vardır. Sigara bırakılması ile elde edilen risk azalması çalışmalarda gösterilmiştir²⁸⁹. Koroner Arter Cerrahisi Çalışmasında, CABG sonrası sigara içmeye devam etmek artmış mortalite, tekrarlayan angina, tekrar hastaneye yatış, tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur. Sigara içimine devam etmek, anjiyografik olarak greft hastalık ilerleyişi ile ilişkilendirilmiştir²⁸⁸. Yaşam tarzı değişikliği içerisinde yer alan beslenme alışkanlığının değiştirilmesi ve düzenlenmesi NCEP kılavuzunda da öne sürüldüğü gibi KDH riski yüksek ve kanıtlı KAH olan hastalar için tedavinin en önemli basamağından biridir. DM, HT, HL ile mücadele aslında bu hastalıkların temelini oluşturan şişmanlık ve insülin direnci ile mücadeleyi gerektirir. British Medical Journal'da 1980 yılından bu yana kilo artışının ve şişmanlamanın bütün dünyaya yayılması "Obezite Tsunamisi" olarak adlandırılmıştır¹²³. KDH mortalite ve morbitidesini arttıran fiziksel hareketsizlik de oluşan tüm bu metabolik bozukluklara katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle obezite ile mücadelede fizik aktivitenin arttırılması; sporun kısa süreli değil yaşamımız içinde uzun süreli yer alması konusunda hastaları ve toplumu eğitmek, bilgilendirmek gerekmektedir.

Koruyucu kardiyoloji, KAH'nın önlenmesine ve tedavisine önem veren hızlı gelişmelerin olduğu bir alandır. İnflamatuar ve dejeneratif bir hastalık olan aterosklerozun ilerleyişi multifaktöryeldir. Çalışmalarda KAH risk faktörlerinin greftler üzerindeki etkisi sınırlı görünse de, koruyucu önlemlerin hem primer hem de sekonder kardiyak olaylar ve mortalite insidansında ciddi boyutta azalma sağladığına dair kanıtlar vardır. Bu nedenle, sağlık çalışanlarının koruyucu stratejileri başlatmak zorunda oldukları artık yaygın bir şekilde kabul görmektedir. Bu konuda da en önemli adım toplumun bilgilendirilmesidir. Çocukluk çağından itibaren eğitim sisteminin içinde yer alacak "doğru yaşam tarzı" kavramını oluşturmak bizlerin elindedir. Sevgili hocam Prof. Dr. Canan Efendizil Karatay'ın "Karatay Diyeti" adlı kitabında da ifade ettiği gibi "Kilo almamak, aşırı kilo ve şişmanlığı önleyerek bu durumların neden olduğu sağlık sorunlarının önüne geçmek kendi elimizdedir. Sağlığımızı korumak ve hastalanmamak en kolay ve maliyetsiz yaşam biçimidir.¹²³"

6. SONUÇ

İzole KABG cerrahisi geçiren hastaların kontrol koroner anjiyografi sonuçlarına risk faktörlerinin etkisi değerlendirildiğinde, greft tıkanıklığıyla özellikle aile öyküsünün, yaş ve sigaranın diğer çalışmalarla uyumlu olarak ilişkili olduğu bulundu. Arteryel greft tıkanıklığı ile diğer çalışmalarla uyumlu risk faktörü olarak DM'in ilişkili olduğu saptandı. Bu nedenle KAH eş değeri kabul edilen DM'in kontrolü uzun dönem prognozda oldukça önemlidir. Venöz greft tıkanıklığı ile ön planda sigara ve yaş ilişkili bulundu. Çalışmamızda koroner ateroskleroz ve greft açıklığı üzerine operasyon öncesi ve operasyon sonrası medikal tedavinin etkisi değerlendirilemedi. Ancak, hastalarımıza operasyon sonrası dönemde rutin olarak lipid düşürücü tedavi (statin) verilmektedir. Çalışmamızda hastalarımız, lipid düşürücü tedavi alıyor olsalar da olmasalar da düşük veya yüksek kolesterol değerlerinin (Total kolesterol, LDL kolesterol, TG) tüm greft tıkanıklıklarında etkili olmadığı anlaşıldı. Gensini skor indeksinin koroner ateroskleroz ciddiyeti değerlendirmede etkisi literatürle uyumlu bulundu. Yıllara göre incelendiğinde, arteryel greft açıklık oranı venöz greftlerden anlamlı oranda yüksek bulundu. Hem arteryel hem de venöz greft açıklık oranında literatürle benzer oranlara ulaşıldı. Sonuç olarak, KAH risk faktörlerinin greftler üzerindeki etkisi sınırlı görünmektedir. Bu durum ateroskleroz gelişiminin ve progresyonunun multifaktöryel olması nedeniyle olabilir. Fakat, hem doğal koroner arterler hem de greft damarında koroner ateroskleroz progresyonunun devam ettiği bilindiğinden risk faktörleri ile mücadeleye kişiye özgü olarak devam edilmelidir.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

1- Çalışma retrospektif olduğundan sadece operasyon öncesi risk faktörlerinin greft açıklık ve tıkanıklık oranına etkisine bakıldı. Hastaların koroner anjiyografi öncesi dönemdeki biyokimyasal değerleri çalışmaya alınmadı. Operasyon öncesi ve sonrası medikal tedavinin ateroskleroz progresyonu üzerine olan etkisi incelenemedi.

2-Çalışmaya uzun bir zaman dilimi içinde KABG yapılmış hastalar dahil olduğundan, ek olarak greft hazırlanmasında kullanılan cerrahi teknikler, ven greftini korumak için kullanılan solusyonun tipi ve sıcaklık derecesi, operatör başarısı ve operatör farklılıkları göz önüne alınmadı.

3- Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, KAH risk faktörleri olarak yeni tanımlanan homosistein düzeyi, Lp (a), CRP, kronik inflamasyon marker-medyatörlerinin greft açıklığı üzerine etkisi; Aynı zamanda DM, insülin direnci, obezite patogenezinde etkili olduğu artık kanıtlanan adiponektin, leptin gibi adipositokin düzeyinin uzun dönem greft açıklığına etkisi değerlendirilemedi.

4- Endotel disfonksiyonu ateroskleroz progresyonunda önemli bir parametredir. Ancak çalışmamızda endotel disfonksiyonu ile ilgili parametreler incelenemedi.

8. KAYNAKLAR

- ¹ Moise A, Lesperance J, Theroux P: Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease. Analysis of 313 on-operated patients. *Am J Cardiol* 1984;54:1176-81.
- ² Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Sayfa 101-190.
- ³ Frick MI I, Valle M, Harjola FI": Progression of coronary artery disease in randomized medical and surgical patients over a 5 year angiographic follow-up. *Am J Cardiol* 1983, 52:681-85.
- ⁴ Erhan Kaya, Denyan Mansuroglu, Deniz Göksedef, Suat Nail Ömeroğlu, Mehmet Erdem Toker, Kaan Korali, Mehmet Balkanay, Gökhan İpek, Cevat Yakut: Koroner arter bypass cerrahisinde birden fazla arteryel greft kullanılan hastalarda uzun dönem anjiyografik sonuçların değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2005;13(4):309-313.
- ⁵ Onat A, Keleg I, Aksu H ve ark. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF Çalışmasının 8 yıllık takip verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:8-14.
- ⁶ Gottlieb SO. Asymptomatic or silent myocardial ischemia in angina pectoris: pathophysiology and clinical implications. *Cardiol Clin* 1991;9:49-61.
- ⁷ Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology and prevention. *JAm Pharm Assoc*, 2004; 44: 5- 12.
- ⁸ Güleç S. Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2009; 37: 1- 10.
- ⁹ R. Ross and J.A. Glomset, The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts), *N Engl J Med* 295 (1976);369–377.
- ¹⁰ Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev* 1983;63:1-205.
- ¹¹ Buja LM, Allisre HA: Coronary Artery Disease, in *Cardiovascular Medicine* (edited by JT Willerson, JN Cohn) Churchill Livingstone 1995 page 316-333.
- ¹² P. Libby, P.M. Ridker and A. Maseri, Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105 (2002);1135–1143.
- ¹³ G.N. Levine, J.F. Keaney, Jr and J.A. Vita, Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 332 (1995);512–521.
- ¹⁴ P.M. Ridker, C.H. Hennekens, B. Roitman-Johnson and J. Allen, Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 351 (1998);88–92.

-
- ¹⁵ A. Hamsten, U. de Faire, G. Walldius et al., Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 2 (1987);3-9.
- ¹⁶ A.D. Hingorani, J. Cross, R.K. Kharbanda et al., Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 102 (2000);994–999.
- ¹⁷ J.H. Stein, J.G. Keevil, D.A. Wiebe, S. Aeschlimann and J.D. Folts, Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 100 (1999);1050–1055.
- ¹⁸ J.A. Vita and J. Loscalzo, Shouldering the risk factor burden: infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. *Circulation* 106 (2002);164–166.
- ¹⁹ D.P.S. Steinberg, T.E. Carew, J.C. Khoo and J.L. Witztum, Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity, *N Engl J Med* 320 (1989);915–924.
- ²⁰ M.F. Khalil, W.D. Wagner and I.J. Goldberg, Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 (2004);2211–2218.
- ²¹ G.K. Hansson, P. Libby, U. Schonbeck and Z.Q. Yan, Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis, *Circ Res* 91 (2002);281–291.
- ²² G.K. Hansson, Immune mechanisms in atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (2001);1876–1890.
- ²³ S. Gordon, Pattern recognition receptors doubling up for the innate immune response, *Cell* 111 (2002);927–930.
- ²⁴ C.J. Binder, M.K. Chang and P.X. Shaw et al, Innate and acquired immunity in atherogenesis, *Nat Med* 8 (2002);1218–1226.
- ²⁵ P. Libby, Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 420 (2002);868–874.
- ²⁶ C.K. Glass and J.L. Witztum, Atherosclerosis. The road ahead, *Cell* 104 (2001);503–516.
- ²⁷ M. Triantafilou and K. Triantafilou, Heat-shock protein 70 and heat-shock protein associate with Toll-like receptor 4 in response to bacterial lipopolysaccharide, *Biochem Soc Trans* 32 (2004), pp. 636–639.
- ²⁸ T. Naruko, M. Ueda and K. Haze et al., Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes, *Circulation* 106 (2002);2894–2900.
- ²⁹ S.M. Schwartz, R. Virmani and M.E. Rosenfeld, The good smooth muscle cells in atherosclerosis, *Curr Atheroscler Rep* 2 (2000);422–429.
- ³⁰ A.P. Burke, F.D. Kolodgie, A. Farb, D. Weber and R. Virmani, Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis, *Circulation* 105 (2002);297–303.

-
- ³¹ S.E. Nissen, T. Tsunoda and E.M. Tuzcu et al., Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes a randomized controlled trial, *JAMA* 290 (2003);2292–2300.
- ³² R.S. Scotland, P.J. Vallance and A. Ahluwalia, Endogenous factors involved in regulation of tone of arterial vasa vasorum implications for conduit vessel physiology, *Cardiovasc Res* 46 (2000);403–411
- ³³ A. Tedgui and Z. Mallat, Apoptosis as a determinant of atherothrombosis, *Thromb Haemost* 86 (2001);420–426.
- ³⁴ Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, Timurkaynak T, Akata D, Ünlü M. *Gazi Tıp Dergisi*. 2006; 17: 1-2.
- ³⁵ Yılmaz Y, Öngen Z. Lipid dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2009; 37: 7- 13.
- ³⁶ Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*, 1995; 92: 2333- 2342.
- ³⁷ Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalance of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003; 290: 898-904.
- ³⁸ Ashley EA, Niebauer J. *Cardiology Explained*. London: Remedica; 2004.
- ³⁹ Yıldırım N, Arat N, Doğan MS, et al. Comparison of traditional risk factors, natural history and coronary heart disease patient with age <40 and ≥40 years old. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 124-127.
- ⁴⁰ Chouhan L, Hajar HA, Pomposiello JC. Comparison of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients aged <35 and >55 years. *Am J Cardiol* 1993; 71: 157-159.
- ⁴¹ Onat A, Hergenç G, Sansoy V, ark. TEKHARF, *Türk Halkının Kalp Sağlığı*. İstanbul, 2007.
- ⁴² Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156: 1-10.
- ⁴³ Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi, Ankara, 2004, sf 124-222.
- ⁴⁴ Engberding N, Wenger NK. Cardiovascular disease prevention tailored for women. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008; 6: 1123-34.
- ⁴⁵ Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2128-32.

-
- ⁴⁶ Anand SS, Islam S, Rosegren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH et al. Risk factors for MI in women and men: Insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008; 29: 932-40.
- ⁴⁷ Wisler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group: Pathological Determinants of atherosclerosis in youth. *Am J Pathol* 1998;153: 1023-1033.
- ⁴⁸ Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Reinier K, Mariani R, Gunson K, Jui J. Women have lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest. The Oregon Sudden Unexpected Death Study). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: 2006-2011.
- ⁴⁹ Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
- ⁵⁰ Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Koruma ve Tedavi Kılavuzu 2002.
- ⁵¹ Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109.
- ⁵² İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003.Sayfa, 449-474.
- ⁵³ Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979; 42:294.
- ⁵⁴ Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public health perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9:303.
- ⁵⁵ Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas: American Heart Association; 1994:93.
- ⁵⁶ Onat A, Başar Ö, Keleş İ. et al. Prospektif incelemede koroner mortalitenin en iyi belirleyicisi; kan basıncı. *Türk Kard. Der. Arş.* 2001; 29: 344-53.
- ⁵⁷ Semenkovich, C. F. (2006). Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* 116 (7), 1813–1822.
- ⁵⁸ Liu, Z. (2007). The renin–angiotensin system and insulin resistance. *Curr Diab Rep* 7(1), 34–42.
- ⁵⁹ M. John Chapman, Andrei C. Sposito; Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: Pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacology & Therapeutics* 117 (2008) 354–373.

-
- ⁶⁰ Ran, J., Hirano, T., Fukui, T., Saito, K., Kageyama, H., Okada, K., et al. (2006). Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance. *Metabolism* 55(4), 478–488.
- ⁶¹ Iwashima, Y., Katsuya, T., Ishikawa, K., Ouchi, N., Ohishi, M., Sugimoto, K., et al. (2004). Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 43(6), 1318–1323.
- ⁶² Strazzullo, P., Kerry, S. M., Barbato, A., Versiero, M., D'Elia, L., & Cappuccio, F. P. (2007). Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 49(4), 792–798.
- ⁶³ Alvarez, G. E., Beske, S. D., Ballard, T. P., & Davy, K. P. (2002). Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 106(20), 2533–2536.
- ⁶⁴ M. John Chapman, Andrei C. Sposito; Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: Pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacology & Therapeutics* 117 (2008) 354–373.
- ⁶⁵ Sever P S, Dahlof B, Poulter N R, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen S E, Kristinsson A, McInnes G T, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, for the ASCOT Investigators (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
- ⁶⁶ Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM: Systolic hypertension in older person. *JAMA* 292:1074,2004.
- ⁶⁷ Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Eng J Med*. Nov 1 2001;345 (18): 1291-7.
- ⁶⁸ Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83: 1692-1697.
- ⁶⁹ Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly. Meta analysis of outcome trials. *Lancet* 355:865,2000.
- ⁷⁰ Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354.
- ⁷¹ Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D: systolic blood pressure, diastolic blood pressure and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 138:10, 2003.

-
- ⁷² Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* May 31 1990;322 (22):1561-6.
- ⁷³ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- ⁷⁴ Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the anti hypertensive and lipid lowering treatment. *Am J Hypertens* 1996; 9:342.
- ⁷⁵ Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson J, Wong N, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women. *Hypertension* 2000; 36: 780-89.
- ⁷⁶ Grundy SM, Benjamin EJ, Burke GL, et al. Diabetes and Cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134.
- ⁷⁷ Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
- ⁷⁸ Stephen Colagiuri. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *European Heart Journal* (2004) 25, 1861–1862.
- ⁷⁹ Kannel WB, Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985;110:1100-1107.
- ⁸⁰ Haxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with in men and women. *BMJ* 2006; 332: 73-78.
- ⁸¹ Engberding N, Wenger NK. Cardiovascular disease prevention tailored for women. *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2008; 6:1123-34.
- ⁸² Burcfield CM, Reed DM, Marcus EB, et al. Association of diabetes mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions. An autopsy study from Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1993, 137;1328-1340.
- ⁸³ *Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı Üçüncü Baskı* (2010). Pp 578-597.
- ⁸⁴ *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser. 15th Edition. Pp 1377-1387.
- ⁸⁵ Joint National Committee on prevention, evaluation and treatment High Blood Pressure. The Seventh Report of the National Committee on prevention, evaluation and treatment High Blood Pressure.(JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.

-
- ⁸⁶ Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control Group and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- ⁸⁷ Kardiyovasküler Hastalılar El Kitabı Üçüncü Baskı (2010). Pp 578-597.
- ⁸⁸ Zavaroni, I., Ardigo, D., Zuccarelli, A., Pacetti, E., Piatti, P. M., Monti, L., et al. (2006). Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia predict carotid intimal medial thickness in patients with essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16(1), 22–27.
- ⁸⁹ UK Prospective Study Group. Tight Blood Pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-713.
- ⁹⁰ Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387.
- ⁹¹ Hurst's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109.
- ⁹² Park, S., Shim, J., Kim, J. B., Ko, Y. G., Choi, D., Ha, J.W., et al. (2006). Insulin resistance is associated with hypertensive response to exercise in nondiabetic hypertensive patients. *Diabetes Res Clin Pract* 73(1), 65–69.
- ⁹³ Grundy, S. M. (2006a). Atherogenic dyslipidaemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 8(Suppl 1), S21–S27.
- ⁹⁴ De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28:850–6.
- ⁹⁵ Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002;23:706–13.
- ⁹⁶ Antoniadou C, Antonopoulos AS, Bendall JK, Channon KM. Targeting redox signaling in the vascular wall: from basic science to clinical practice. *Curr Pharm Des* 2009;15:329–42.
- ⁹⁷ S.A. Ritchie, J.M.C. Connell. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2007) 17, 319-326.
- ⁹⁸ National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (2001). Executive Summary of The 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). *JAMA* 285(19), 2486–2497.

-
- ⁹⁹ Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23(5), 469–480.
- ¹⁰⁰ Alberti, K.G., Zimmet, P., Shaw, J., 2005. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 366, 1059–1062.
- ¹⁰¹ Kazan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Öngen Z, Temizhan A, Çelik S. Prevalence of metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin. Nutr* 2007; 31: 548-53.
- ¹⁰² Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease . Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51 : 264-70.
- ¹⁰³ Chudek, J. & Wiecek, A. (2006). Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep* 58(Suppl), 81–88.
- ¹⁰⁴ Guzik, T. J Mangalat, D., & Korbut, R. (2006). Adipocytokines – Novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 57(4), 505–528.
- ¹⁰⁵ E. Maury, S.M. Brichard. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology* 314 (2010) 1–16.
- ¹⁰⁶ E. Maury, S.M. Brichard. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology* 314 (2010) 1–16.
- ¹⁰⁷ Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 1930-1935.
- ¹⁰⁸ Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K., Tobe, K., 2006. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 116, 1784–1792.
- ¹⁰⁹ Heidemann, C., Sun, Q., van Dam, R.M., Meigs, J.B., Zhang, C., Tworoger, S.S., Mantzoros, C.S., Hu, F.B., 2008. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann. Intern. Med.* 149, 307–316.
- ¹¹⁰ Kubota, N., Terauchi, Y., Kubota, T., Kumagai, H., Itoh, S., Satoh, H., Yano, W., Ogata, H., Tokuyama, K., Takamoto, I., Mineyama, T., Ishikawa, M., Moroi, M., Sugi, K., Yamauchi, T., Ueki, K., Tobe, K., Noda, T., Nagai, R., Kadowaki, T., 2006. Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectindependent and -independent pathways. *J. Biol. Chem.* 281, 8748–8755.
- ¹¹¹ Kubota, N., Terauchi, Y., Yamauchi, T., Kubota, T., Moroi, M., Matsui, J., et al. (2002). Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 277(29), 25863–25866.

-
- ¹¹² Behre, C. J. Fagerberg, B. Hulthen, L. M. & Hulthe, J. (2005). The reciprocal association of adipocytokines with insulin resistance and C-reactive protein in clinically healthy men. *Metabolism* 54(4), 439–444.
- ¹¹³ Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *JACC* 2007;49: 531-538.
- ¹¹⁴ Beauloye, V., Zech, F., Tran, H.T., Clapuyt, P., Maes, M., Brichard, S.M., 2007. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 3025–3032.
- ¹¹⁵ Yamamoto, Y, Hirose, H. Saito, I. Tomita, M. Taniyama, M. Matsubara, K. et al. (2002). Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 103(2), 137–142.
- ¹¹⁶ Ouchi, N, Walsh, K., 2007. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin. Chim. Acta* 380, 24–30.
- ¹¹⁷ Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry*. 2004; 50: 1511-1525.
- ¹¹⁸ Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight and physiology. *Nutr Rev* 2002 Oct;60 (10pt2):s1-14.
- ¹¹⁹ Flier JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc Nat Acad Sci*, 1997; 94: 4242- 4245.
- ¹²⁰ Carlyle, M., Jones, O. B., Kuo, J. J., & Hall, J. E. (2002). Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 39(2 Pt 2), 496–501.
- ¹²¹ Knudson, J. D., Dincer, U. D., Zhang, C., Swafford, A. N., Jr., Koshida, R., Picchi, A., et al. (2005). Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289(1), H48–H56.
- ¹²² Galili, O., Versari, D., Sattler, K. J., Olson, M. L., Mannheim, D., McConnell, J. P., et al. (2007). Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292(2), H904–H911.
- ¹²³ Karatay Canan E. Bilimsel Gerçeklerle Kilo Vermenin ABC'si: Karatay Diyeti. 17. Baskı. İstanbul Hayy Kitap 2011;18-19
- ¹²⁴ Çiftçi Ç. et al. “ The Adipocyte Hormones and Relationship with Metabolic Syndrome Components. *European Journal of Clinical Investigation* 2006; 36: 282.
- ¹²⁵ Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1201–10.

-
- ¹²⁶ Harris MI, Flegal KM. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. Adults. The third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. *Diabetes care* 21:518-24, 1998.
- ¹²⁷ World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Technical Report Series No: 894, WHO, Geneva, 2000.
- ¹²⁸ Onat A. Türkiye de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. *Türk Kardiyoloji Dern. Arş.* 2003 31: 273-82.
- ¹²⁹ Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition* 2006 Nov 22.
- ¹³⁰ Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006;580:2917-21.
- ¹³¹ Poulriot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8.
- ¹³² Ahmet Temizhan. Abdominal obezite ve kardiyometabolik risk. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 35-6
- ¹³³ Onat A, Hergenç G, Can G. Prospective validation in identical Turkish cohort of two metabolic syndrome definitions for predicting cardiometabolic risk and selection of most appropriate definition. [Article in Turkish] *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7: 29-34.
- ¹³⁴ Prospective Studies C. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009 Mar 28; 373(9669):1083–96.
- ¹³⁵ National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. *Obes Res.* 1998;6 Suppl 2:S51-209.
- ¹³⁶ Hubert HB, Feinleib M, Mc Namara PM, Castelli WB: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow up participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
- ¹³⁷ Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6 Suppl 2: 51S–209S.
- ¹³⁸ Wee CC, Mukamal KJ, Huang A, Davis RB, McCarthy EP, Mittleman MA. Obesity and C-reactive protein levels among white, black, and Hispanic US adults. *Obesity* 2008;16:875–80.
- ¹³⁹ Keaney Jr JF, Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:434–9.

-
- ¹⁴⁰ Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225–36.
- ¹⁴¹ Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart* 2003;89:1127–9.
- ¹⁴² Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death: increased ventricular ectopy in cardiomyopathy of obesity. *Arch Intern Med* 1987;147:1725–8.
- ¹⁴³ Carl J. Lavie, Richard V. Milani, Hector O. Ventura. Obesity and Cardiovascular Disease. *JACC* Vol. 53, No. 21, 2009:1925–32.
- ¹⁴⁴ Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225–36.
- ¹⁴⁵ Engberding N, Wenger NK. Cardiovascular disease prevention tailored for women. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008; 6:1123–34.
- ¹⁴⁶ Zhang C, Rexrode KM, Van dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause cardiovascular and cancer mortality. Sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008; 117: 1658–67.
- ¹⁴⁷ . Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention). *Circulation*. Jun 24 2003;107(24):3109–16.
- ¹⁴⁸ Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. Sep 5 2002;347(10):716–25.
- ¹⁴⁹ Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald’s Disease: A Textbook of cardiovascular Medicine. ED: Braunwald E. pp 1003–1026 Saunders Elsevier Inc.2008.
- ¹⁵⁰ Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
- ¹⁵¹ Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481–1492.
- ¹⁵² Authors/Task Force Members: Zeljko Reiner* (ESC Chairperson) (Croatia), Alberico L. Catapano* (EAS Chairperson)* (Italy), Guy De Backer (Belgium), Ian Graham (Ireland), Marja-Riitta Taskinen (Finland), Olov Wiklund (Sweden), Stefan Agewall (Norway), Eduardo Alegria (Spain), M. John Chapman (France), Paul Durrington (UK), Serap Erdine (Turkey), Julian Halcox (UK), Richard Hobbs (UK), John Kjekshus (Norway), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Gabriele Riccardi (Italy), Robert F. Storey (UK), David Wood (UK). The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the

European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818 doi:10.1093/eurheartj/ehr158.

¹⁵³ Dirican M. LDL Oksidasyonu ve Aterosklerozla İlişkisi. *Biyokimya Dergisi*, 1999; 24: 41-48.

¹⁵⁴ Thompson GR. Lipoprotein metabolizması. Tamuğur E. *Hiperlipidemi El Kitabı*. 1.Baskı, İstanbul: Uycan Yayınları, 1991: 23-41.

¹⁵⁵ David LN, Cox MM. Memeli metabolizmasının entegrasyonu ve hormonal regülasyonu. Bölüm 23, *Lehninger Biyokimyanın İlkeleri*. 3.Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2005; 809.

¹⁵⁶ Emekli N. Biochemistry of hemostatic system. In: *basic and applied biochemistry*. 2.Baskı, Nobel Kitapevi, 2004:341-417.

¹⁵⁷ Hurst's The Heart. Valentin F, Wayne RA, Robert O. !o. baskı Türkçe çevirisi 2002 sy 1065-1109.

¹⁵⁸ Topol EJ. *Textbook of Cardiovascular Medicine*(Çev Ed: Kozan Ö) s 55-75, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2008.

¹⁵⁹ Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. Hurst's The Heart. 1.Basım, And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti., 2002; 1065- 1109.

¹⁶⁰ Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36; 839-859.

¹⁶¹ Onat A, Hergenç G, Sansoy V ve ark. TEKHARF, Türk Halkının Kalp Sağlığı. İstanbul, 2007.

¹⁶² Kullo J I, Gau T G, Tajik J A. Novel Risk Factors for Atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*, 2000; 75: 369- 380.

¹⁶³ Koba S, Hirano T, Shibata M, Kondo T, Suzuki H, Murakami M, Katagiri T. Remarkably high prevalence of small dense Low Density Lipoprotein particles in Japanese men with coronary heart disease, irrespective of the presence of diabetes. *JACC*, 2001; 1128-173: 248.

¹⁶⁴ Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med*, 2000; 45: 391- 418.

¹⁶⁵ Anar G. Kolesterol nedir. *Dünya Gıda Dergisi*, 1998; 9: 54.

¹⁶⁶ Güleç S. JUPITER çalışması: Primer korumada yeni bir yaklaşım. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2009; 37 (4):18- 26.

¹⁶⁷ Kanabrocki E, Hermida RC, Wright M, Young RMI, Bremner FW, Third JLHC. Circadian variation of serum leptin in healthy and diabetic men. *Chronobiol Int*, 2001; 18: 73-283.

-
- ¹⁶⁸ Dansky HM, Fisher EA. High-density lipoprotein and plaque regression: The good cholesterol gets even better. *Circulation*, 1999; 100: 1762-1763.
- ¹⁶⁹ Mahley RW, Mahley LL, Bersat TP, et al. The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. *Tur J Endocr Met* 2002; 1: 1-12.
- ¹⁷⁰ Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation*, 2002; 105: 2632- 2637.
- ¹⁷¹ Raven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991; 121: 1283-1288.
- ¹⁷² Assman G, Schulte H, Funke H, et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19: 8-14.
- ¹⁷³ Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7-12.
- ¹⁷⁴ Ginsberg HN, Jones J, Blamer WS, Thomas A, Karmally W, Fields L. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise induced myocardial ischemia in middleaged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995;15: 1829- 1838.
- ¹⁷⁵ Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109.
- ¹⁷⁶ Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease: A public health perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9: 303.
- ¹⁷⁷ Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 286:436.2001
- ¹⁷⁸ Bolego C, Poli A, Paoletti R. Smoking and gender. *Cardiovasc Res*. 2002; 53:568-576.
- ¹⁷⁹ Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC et al. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. Sep 17 2002;137:494-500.
- ¹⁸⁰ Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-419.
- ¹⁸¹ Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: Results from the CASS Registry. *N Engl J Med* 1988; 319: 1365.
- ¹⁸² Onat a, Şenocak M, Örnek E, ve ark. Türkiye’de erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 1991; 19: 139-177.

-
- ¹⁸³ Anand SS, Islam S, Rosegren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH et al. Risk factors for MI in women and men: Insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J.* 2008; 29: 932-40.
- ¹⁸⁴ Onat A, Hergenç G, Sansoy V, ark. TEKHARF, Türk Halkının Kalp Sağlığı. İstanbul, 2007.
- ¹⁸⁵ Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths. *JAMA* 2000; 284: 706-712.
- ¹⁸⁶ Onat A, Ayhan E, Hergenç G, Can G, Barlan MM. Smoking inhibits visceral fat accumulation in Turkish women: relation of visceral fat and body fat mass to atherogenic dyslipidemia, inflammatory markers, insulin resistance, and blood pressure. *Metabolism* 2009; 58: 963-70.
- ¹⁸⁷ Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, et. al. Reactive oxygen species are involved in smoking induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: An in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 107:2342,2003.
- ¹⁸⁸ Bazzona LA, He J, Muntner P et. al: Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 138:891,2003.
- ¹⁸⁹ Reaven G, Tsao PS: İnsülin resistance and compensatory hyperinsulinemi: The key player between cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 41:1044,2003.
- ¹⁹⁰ Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease. A systematic review *JAMA* 290:86.2003.
- ¹⁹¹ Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study. *Lancet* 2006; 368: 647-658.
- ¹⁹² Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 2003; 108: 1930-1932.
- ¹⁹³ Yılmaz Y, Öngen Z. Lipid dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2009; 37: 7- 13.
- ¹⁹⁴ Shari S Bassuk, Nader Rifai, Paul M Ridker. Highsensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol*, 2004; 29: 439-493.
- ¹⁹⁵ Weinberger I, Rotenberg Z, Fuchs J, et al. Myocardial infarction in young adults under 30 years: risc factors and clinical course. *Clin Cardiol* 1987; 10: 9-15.
- ¹⁹⁶ Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000; 342: 836- 843.

-
- ¹⁹⁷ Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Crowley MA. Leptin resistance and obesity. *Obesity* 2006;14 Suppl 5:254S– 8S.
- ¹⁹⁸ Romero-Corral A, Sierra-Johnson J, Lopez-Jimenez F, et al. Relationships between leptin and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:418 –25.
- ¹⁹⁹ Pearson T, Mensah AG, Alexander WR. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation*, 2003; 107: 499- 511.
- ²⁰⁰ Anand SS, Razak F, Yi Q. C- reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multi ethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24: 1509- 1515.
- ²⁰¹ Selhub, J. (2006). The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 136(6 Suppl), 1726S–1730S
- ²⁰² Wald DS, Bishop L, Wald NJ, et al. Randomized trail of folic asid supplementantion and serum homocyssteine levels.*Arch Intern Med*. 161:695, 2001.
- ²⁰³ Van Brussel BL, Plokker HW, Voors AA, Ernst SM, Kelder HC. Progression of atherosclerosis after venous coronary artery bypass graft surgery: a 15-year follow-up study. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997 Jun;41(2):141-50.
- ²⁰⁴ Kark JD, Sinnreich R, Rosenberg IH, et al. Plasma homocysteine and parenteral myocardial infarction in young adults in Jerusalem. *Circulation* 105:2725.2002
- ²⁰⁵ Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald’s Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders. 2005;36: 939-959
- ²⁰⁶ Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Pirro L, Vecchione G, Grandone E, et al. Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population: Relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 1998;80: 805-810.
- ²⁰⁷ Fuster V, Wayne A, O’Rourke R. Hurt’s The Heart. Editör: Dursun AN, 10. Baskı, AND Yayıncılık, Istanbul, 2002; 1065-1109.
- ²⁰⁸ Berg K,A new serum type in man: The Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59:362-82.
- ²⁰⁹ Rasenson RS, Beyond low-dansity lipoprotein cholesterol: aperspective on low high-density lipoprotein disorders and Lp(a) lipoprotein excess. *Arch Intern Med* 1996; 156:1278-1284.
- ²¹⁰ Thomas ME, Freestone E, Varghese J, Persaud W.Lp (a) in patients with proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*1993; 7:597-601.

-
- ²¹¹ Oshima S, Uchida K, Yasu T, Uno K, Nonagi M, Haze K, Transient increase of plasma lipoprotein(a) in patients with unstable angina pectoris, does lipoprotein(a) alter fibrinolysis. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1772-1777.
- ²¹² Stewart WJ, Goormastic M, Lytle BW, Healy BP, Hoogwerf BJ, Cressman MD, Loop FD, Sheldon WC. Saphenous vein graft patency after 2 years is related to preoperative serum cholesterol and triglyceride levels. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:7A.
- ²¹³ Kramer JR, Matsuda Y, Mulligan JC: Progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1981, 63:519-26.
- ²¹⁴ Moise A, Lesperance J, Theroux P: Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease. Analysis of 313 on-operated patients. *Am J Cardiol* 1984,54:1176-81.
- ²¹⁵ Loop F: Progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1984,311:851-3.
- ²¹⁶ Gensini GG. *Coronary arteriography*. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co 1975.
- ²¹⁷ Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB, et al. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990;119:1262-1266.
- ²¹⁸ Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon ACJ, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease.
- ²¹⁹ Onat A, Keleş I, Aksu H ve ark. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF Çalışmasının 8 yıllık takip verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:8-14.
- ²²⁰ Frick MI I, Valle M, Harjola Fl: Progression of coronary artery disease in randomized medical and surgical patients over a 5 year angiographic follow-up. *Am J Cardiol* 1983, 52:681-85.
- ²²¹ Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985 Feb;89(2):248-58).
- ²²² Ko YS, Yeh HI, Haw M, et al. Differential expression of connexin and desmin defines two subpopulations of medial smooth muscle cells in the human internal mammary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.1999;19:1669-74.
- ²²³ Yang Z, Oemar BS, Carrel T et al. Differential proliferative properties of smooth muscle cells of human arterial and venous bypass vessels: role of PDGF receptors, mitogen-activated protein kinase and cyclin dependent kinase inhibitors. *Circulation* 1998;97:181.

-
- ²²⁴ Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985 Feb;89(2):248-58.
- ²²⁵ Loop F, Lytle B, Cosgrove D, Stewart R, Goormastic M, Williams G, Golding L, Gill C, Taylor P, Sheldon W, Proudfit W. Influence of the Internal Mammary Artery Graft on 10-Year Survival and Other Cardiac Events, *NEJM*, Vol 314: 1-6, 1986.
- ²²⁶ Khot UN, Friedman DT, Pettersson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. *Circulation*, 2004 May; 109(17):2086-91.
- ²²⁷ Berne RM. The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. *Circ Res* 1980;47:807-813.
- ²²⁸ Coll-Mazzei J, Devolve C, Adeleine P, et al: Aortocoronary artery saphenousvein bypass surgery: A ten year follow-up. *J Cardiovasc Surg* 1986, 27:650-6.
- ²²⁹ Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM, Van Raden MJ, Mock MB: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53:77c-81c.
- ²³⁰ Gottlieb SO. Asymptomatic or silent myocardial ischemia in angina pectoris: pathophysiology and clinical implications. *Cardiol Clin* 1991;9:49-61.
- ²³¹ Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome. Angiographic follow up of 5065 grafts related to survival and reoperation in 1388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 616-26.
- ²³² Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952.
- ²³³ Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Chronic coronary artery disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1281-1354.
- ²³⁴ Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2149-56.
- ²³⁵ Domanski MJ, Borkowf CB, Campeau L, et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts. The postcoronary artery bypass graft trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1877-83.

-
- ²³⁶ Motwani JG, Topol JG. Aortocoronary saphenous vein graft disease. Pathogenesis, predisposition and prevention. *Circulation* 1998;97: 916–31.
- ²³⁷ Van Brussel BL, Voors AA, Ernst JM, Knaepen PJ, Plokker HW. Venous coronary artery bypass surgery: a more than 20-year follow-up study. *Eur Heart J* 2003;24(10):927–36.
- ²³⁸ Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344(8922):563–70.
- ²³⁹ Knatterud GL, White C, Geller NL, et al. Angiographic changes in saphenous vein grafts are predictors of clinical outcomes. *Am Heart J* 2003;145(2):262–9.
- ²⁴⁰ Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et. Al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Bypass Graft Surgery: A report of the ACC/AHA Task force on Practise Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 34:1262-1347,1999
- ²⁴¹ Hwang MH, Meadows WR, Palac RT, et. al. Progression of native coronary artery disease at 10 years: Insights from a randomized study of medical versus surgical therapy for angina. *J Am Coll Cardiol* 16:1066-1070,1990.
- ²⁴² Paz MA, Lupon J, Bosch X, Pomar JL, Sanz G, The GESIC Study Group. Predictors of early saphenous vein aortocoronary bypass graft occlusion. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(5): 1101–6.
- ²⁴³ Kaya E, Mansuroğlu D, Göksedef D, Ömeroğlu SN, Toker ME, Kirali K, Balkanay M, İpek G, Yakut C. Koroner arter bypass cerrahisinde birden fazla arteryel greft kullanılan hastalarda uzun dönem anjiyografik sonuçların değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derg* 2005;13(4):309-313.
- ²⁴⁴ Ulus T, Yıldırım A, Sade LE, Balta S, Özün B, Sezgin A, Müderrisoğlu H. Serum gama-glutamyltransferaz aktivitesi: Koroner arter baypas greft hastalığı için yeni bir belirteç. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2011;39(3):205-213.
- ²⁴⁵ Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, et al. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation: a study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1984;311: 1329–32.
- ²⁴⁶ Daida H, Yokoi H, Miyano H, et al. Relation of saphenous vein graft obstruction to serum cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:193-7.
- ²⁴⁷ Moise A, Lesperance J, Theroux P: Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease. Analysis of 313 on-operated patients. *Am J Cardiol* 1984,54:1176-81.
- ²⁴⁸ Raichlen JS, Healy B, Ascuff SC, et al: Importance of risk factors in the angiographic progression of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986,57:66-70.

-
- ²⁴⁹ Neitzel GF, Barboriak JJ, Pintar K, Qureshi I. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts. Morphologic study and risk factor analysis 6 to 12 years after surgery. *Arteriosclerosis* 1986; 6:594–600.
- ²⁵⁰ Van Brussel BL, Plokker HW, Voors AA, Ernst SM, Kelder HC. Progression of atherosclerosis after venous coronary artery bypass graft surgery: a 15-year follow-up study. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1997 Jun;41(2):141-50.
- ²⁵¹ Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:855-72.
- ²⁵² Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Late results of conventional versus all-arterial revascularization based on internal thoracic and radial artery grafting. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:19-26.
- ²⁵³ Galbut DL, Traad EA, Dorman MJ, DeWitt PL, Larsen PB, Kurlansky PA, et al. Seventeen-year experience with bilateral internal mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1990;49:195-201.
- ²⁵⁴ Dewar LR, Jamieson WR, Janusz MT, Adeli-Sardo M, Germann E, MacNab JS, et al. Unilateral versus bilateral internal mammary revascularization. Survival and event-free performance. *Circulation* 1995;92(9 Suppl):II8-13.
- ²⁵⁵ Loop FD: Internal thoracic artery grafts: Biologically better coronary arteries. *N Engl J Med* 334:263-265,1996.
- ²⁵⁶ Amoroso G, Tio RA, Mariani MA et. Al. Functional integrity and aging of the left internal thoracic artery after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 120:313-318,2000.
- ²⁵⁷ Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts—effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med.* 2001;38:131-5.
- ²⁵⁸ Sisto T, Isola J. Incidence of atherosclerosis in the internal mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1989;47:884-6.
- ²⁵⁹ He G-W, Ryan WH, Acuff TE et al. Risk factors for operative mortality and sternal wound infection in bilateral internal mammary artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 196-202.
- ²⁶⁰ Chow MST, Sim E, Orszulak TA, Schaff HV. Patency of internal thoracic artery grafts: comparison of right versus left and importance of vessel grafted. *Circulation* 1994;90:129-32.
- ²⁶¹ Gillinov AM, Loop FD. Long-term results of internal thoracic artery grafting. In: He GW, ed. *Arterial grafts for coronary artery bypass surgery: a textbook for cardiovascular clinicians and researchers.* Singapore: Springer; 1999. p. 161-177.

-
- ²⁶² Galbut DL, Traad EA, Dorman MJ, et al. Seventee year experience with bilateral internal mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:195-201.
- ²⁶³ Fiore AC, Naunheim KS, Dean P, Kaiser GC, Pennington G, Willman VL, et al. Results of internal thoracic artery grafting over 15 years: single versus double grafts. *Ann Thorac Surg* 1990;49:202-9.
- ²⁶⁴ Tatoulis J, Royse AG, Buxton BF, Fuller JA, Skillington PD, Goldblatt JC, et al. The radial artery in coronary surgery: a 5-year experience-clinical and angiographic results. *Ann Thorac Surg* 2002;73:143-8.
- ²⁶⁵ Fiore AC, Naunheim KS, Dean P, Kaiser GC, Pennington G, Willman VL, et al. Results of internal thoracic artery grafting over 15 years: single versus double grafts. *Ann Thorac Surg* 1990;49:202-9.
- ²⁶⁶ Pick AW, Orszulak TA, Anderson BJ, Schaff HV. Single versus bilateral internal mammary artery grafts: 10-year outcome analysis. *Ann Thorac Surg* 1997;64:599-605.
- ²⁶⁷ Mansuroğlu D, Goksedef D, Omeroğlu SN, Erentu. V, Kırallı K, Mutlu B ve ark. Koroner bypass cerrahisinde radyal arter kullanımının orta dönem anjiyografik sonuçları. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003;11:96-100.
- ²⁶⁸ Dabal RJ, Goss JR, Maynard C, et al. The effect of left internal mammary artery utilization on short term outcomes after coronary revascularization. *Ann Thorac Surg.* 76:464-470,2003.
- ²⁶⁹ Taggart DP, D'Amico R, Altman DG: Effect of arterial revascularisation on survival: A systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 358:870-875,2001.
- ²⁷⁰ Toshio S, Soichura K, Kanji K, et al. A quantitative study of postoperative luminal narrowing of the internal thoracic artery graft in coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1532-8.
- ²⁷¹ Gonzales SJM, Castano RM. Coronary artery surgery in diabetic patients. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 1311-22.
- ²⁷² Wendler O, Hennen B, Markwirth T, Nikoloudakis N, Graeter T, Schafers HJ. Complete arterial revascularization in the diabetic patient-early postoperative results. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 5-9.
- ²⁷³ Gurevitch J, Paz Y, Shapira I, et al. Routine use of bilateral skeletonized internal mammary arteries for myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 406-11.
- ²⁷⁴ Sağ C, Uzun M, Kırılmaz A, Kursaklıoğlu H, Erinç K, Baysan O, Demirkan D. Proksimal LAD cerrahisinde mamarian arter açıklığı üzerine etkili faktörlerin değerlendirilmesi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 1997;25:35-38.
- ²⁷⁵ Sims FH: Discontinuities in the elastic lamina: A comparison of coronary and internal elastic mammary arteries. *Artery* 1985,13:127-43.

-
- ²⁷⁶ Shah PJ, Gordon I, Fuller J, Seevanayagam S, Rosalion A, Tatoulis J, et al. Factors affecting saphenous vein graft patency: clinical and angiographic study in 1402 symptomatic patients operated on between 1977 and 1999. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1972-7.
- ²⁷⁷ Cox JL, Chiasson DA, Gotlieb AI. Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;34:45-68.
- ²⁷⁸ Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998;97:916-31.
- ²⁷⁹ Fuchs JCA, Mitchener JS, Hagen PO. Postoperative changes in autologous vein grafts. *Ann Surg* 1978;188:1-15.
- ²⁸⁰ Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, et al. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation: a study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1984;311:1329-32.
- ²⁸¹ Bourassa MG, Campeau L, Lesperance J. Changes in grafts and in coronary arteries after coronary bypass surgery. *Cardiovasc Clin* 1991;21:83-100.
- ²⁸² Barner HB, Standeven JW, Rcese J. Twelve-year experience with internal mammary artery for coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;90 668-75.
- ²⁸³ Kawasuji M, Sakakibare N, Fujii S, Yasuda T. Coronary artery bypass surgery with arterial grafts in familial hypercholesterolemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119: 1008-13.
- ²⁸⁴ Michael J. Domanski, Craig B. Borkowf, Lucien Campeau et. al. Prognostic Factors for Atherosclerosis Progression in Saphenous Vein Grafts The Postcoronary Artery Bypass Graft (Post-CABG) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1877-83.
- ²⁸⁵ Campos E, Cinderella J, Farhi E. Long-term angiographic follow-up of normal and minimally diseased saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1175- 80.
- ²⁸⁶ Cosgrove D, Loop F, Lytle B, et al. Predictions of reoperation after myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:811-21.
- ²⁸⁷ Fitzgibbon G, Leach A, Kafka H. Atherosclerosis of coronary artery bypass grafts and smoking. *Can Med Assoc J* 1987;136:45-7.
- ²⁸⁸ Okrainec K, Platt R, Pilote L, Eisenberg MJ, Cardiac medical therapy in patients after undergoing coronary artery bypass graft surgery: A review of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 45:177,2005.
- ²⁸⁹ The Health consequences of smoking: Cardiovascular disease. A report of the surgeon general. Department of health and human services, Rockville, MD, 1990.