

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

**KORONER ARTER KALSİYUM SKOR İNDEKSİ İLE KAROTİS VE
SÜPERFİSİYAL FEMORAL ARTERİN İNTİMA MEDİA KALINLIKLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Eşref Cem VARDI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Zülkif BOZGEYİK**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN.....

DEKAN

Prof. Dr. A. Y. Erkin OĞUR

Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Zülkif BOZGEYİK

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen baŐta tez yönetmeni hocam Doç. Dr. Zülkif BOZGEYİK ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. A. Y. Erkin OĞUR, sevgili hocam değerli insan Yrd. Doç.Dr. Selami SERHATLIOĞLU baŐta olmak üzere tüm hocalarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, teknisyen arkadaşlarıma, her zaman bana destek olan aileme teşekkür ederim.

ÖZET

İntima media kalınlık artışı dolayısıyla aterosklerotik hastalık hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Yapılan birçok çalışmada yüzeysel femoral ve karotis arter intima medial kalınlığı ile koroner arter hastalığın yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişki bulunmuştur. Biz çalışmamızda koroner arter kalsiyum skoru ve intima media kalınlığı ölçerek koroner arter hastalığı gelişmeden ateroskleroza gitmeden önce tespit etmeyi amaçladık. Ateroskleroz, muskuler arterlerin yavaş ilerleyen bir hastalığıdır. Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında, intima media kalınlığında artma olmaktadır.

Aterosklerozun en erken lezyonları çocuklar ve bebeklerde görülebilir. Bu Lezyonlar yağlı çizgiler diye adlandırılır. Oysa ilerlemiş lezyonlar fibröz plaklardır. Fibröz plaklar genellikle yetişkin ve ileri yaşlarda görülür. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteryel yatakta görülen endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır. Bu dönemde aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir. Koroner damar yatağındaki aterosklerotik tutulum başlamadan önce endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. Endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler.

Karotis arter intima media kalınlığı ve genişleyebilirliği yapısal ve fonksiyonel damar duvar özelliklerinin göstergeleridir. Birçok toplum tabanlı çalışma ısrarla göstermiştir ki; karotis arter intima media kalınlığı yaygın kardiyovasküler hastalıkla ve risk faktörlerinin varlığıyla ilişkilidir. Takip eden çalışmalar artmış intima media kalınlık ile artmış MI ve inme insidansı arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların sonuçları artmış intima media kalınlığının jeneralize aterosklerozun bir belirteci olduğu görüşünü desteklemektedir. Yüksek rezolüsyonlu B-mode ultrasonografi karotis ve femoral arter gibi yüzeysel arterlerin duvar kalınlıklarını ve aterosklerotik plaklarını ortaya çıkarmak için kullanılabilir.

Çalışmaya ÇKBT koroner anjiyografi çekilen toplam 75 hasta dahil edildi. Hastaların bilateral karotis arterler ve süperfisyal femoral arterlerden intima medial kalınlıkları B-mode ultrasonografi kullanılarak manuel olarak ölçüldü. Ayrıca hastaların koroner arter kalsiyum skorları iş istasyonu kullanılarak hesaplandı. Kalsiyum skoru hesaplanırken Agatston'un kalsiyum skorlaması kullanıldı.

Çalışmamızda karotis arter ve süperfisial femoral arter İMK ile koroner arter kalsiyum skor indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmış olup; kalsiyum skoru arttıkça İMK' ların da arttığı izlendi. Bu bulgular literatürde yayınlanmış birçok çalışma ile paralellik göstermektedir.

Bu bilgiler ışığında koroner arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalıkların erken teşhisinde, kolay uygulanabilir bir yöntem olan B-mode ultrason ile intima medial kalınlık ölçümünün kullanılabilceğı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, intima medial kalınlık, koroner arter kalsiyum skoru

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY ARTERY CALCIUM SCORE INDEX AND SUPERFICIAL FEMORAL AND CAROTID ARTERIES INTIMA MEDIAL THICKNESS

Atherosclerosis, also the intima media thickness increase, as well as peripheral arteries and coronary vascular bed is observed. The relationship between superficial femoral and carotid artery intima-medial thickness and the prevalence and severity of coronary artery disease are shown in many studies. Atherosclerosis is a slowly progressive disease of muscular arteries. During the early stage of atherosclerosis, intima-media thickness is increased in arterial wall.

The earliest lesions of atherosclerosis can be seen in children and infants. These lesions are called fatty streaks. Progress of the lesions consist of fibrous plaques. Fibrous plaques are usually seen in adults and the elderly. During the early subclinical atherosclerotic disease the most significant changes in all arterial beds are; endothelial dysfunction and increasing of intima-media thickness. In this period necessary therapeutic methods can be applied for preventing spread of atherosclerotic involvement. Coronary endothelial dysfunction occurs in vascular bed, before the start of atherosclerotic involvement. Endothelial dysfunction and increased intima-media thickness can be evaluated with simple, inexpensive and noninvasive methods.

Carotid artery intima-media thickness and expandability are indicators of structural and functional vessel wall properties. Many community-based study has shown that carotid artery intima-media thickness is associated with the presence of cardiovascular disease and risk factors. In the following studies have shown a powerful and meaningful relationship between the increased intima-media thickness with increased incidence of MI and stroke. The results of these studies suggested that increased intima-media thickness is a marker of generalized atherosclerosis. High-resolution B-mod ultrasonography can be used for detection of superficial arteries Wall thickness and atherosclerotic plaques.

75 patients. were included in our study who underwent MSCT coronary angiography. Bilateral carotid and superficial femoral arteries intima medial thickness were measured by B-mod ultrasonography. Also coroner arte calsiium scores were

calculated by using the workstation. Agatston's calcium scoring was used to measuremet of calcium score.

We found a significant positive relationship between carotid and superficial femoral artery intima-media thickness, and coronary artery calcium score index. This finding is consistent with many studies published in the literature.

In our opinion; measurement of intima-medial thickness with the B-mode ultrasound which is an easily performed method can be used early diagnosis of atherosclerotic diseases such as coronary artery disease.

Keywords: Atherosclerosis, intima medial thickness, coronary artery calcium score

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	1
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	X
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Ateroskleroz	2
1.1.1. Aterogenez Hipotezleri	5
1.1.2. Aterosklerozda Lipidler ve Lipoproteinler	8
1.1.3. Aterosklerozda Rol Oynayan Hücreler	9
1.2. Arterlerin Yapısı	13
1.3. Normal Endotelyum	13
1.3.1. Endotelial Vazomotor Tonus Kontrolü	14
1.3.2. Endotelial Dokudan Salgılanan Vazoaktif Moleküller	15
1.3.2.1. Nitrik Oksit (No)	15
2. GEREÇ VE YÖNTEM	24
2.1. Çalışma Grubu	24
2.2. Koroner Arter Kalsiyum Skorlama	24
2.3. İntima-media kalınlıklarının ölçümü	26
2.4. İstatistiksel Analiz	29
3. BULGULAR	30
4. TARTIŞMA	32
5. KAYNAKLAR	37
6. ÖZGEÇMİŞ	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Agaston'a göre kalsiyum skora	25
Tablo 2. Sağ ve sol ana karotid arterlerin milimetre cinsinden ortalama intima-media kalınlıkları ve standart sapma değerleri	30
Tablo 3. Sağ ve sol süperfisiyal femoral arterlerin milimetre cinsinden ortalama intima-media kalınlıkları ve standart sapma değerleri	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Aterosklerozis gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta	20
Şekil 2. İntima media kalınlık ölçümü	21
Şekil 3. Kalsiyum skoru sıfır olan hastada sağ CCA İMK 0.5 mm ölçüldü.	26
Şekil 4. Kalsiyum skoru: 250 olan olgu Sağ CCA 1,01 mm ölçüldü.	26
Şekil 5. Kalsiyum skoru 0 olan hastada normal sınırlarda İMK. Sol CCA İMK 0.5 mm ölçüldü.	27
Şekil 6. Kalsiyum skoru 210 olan hastada sağ CCA İMK 0.9 mm ölçülmüş olup İMK artmış olarak izlendi.	28
Şekil 7. Kalsiyum skoru 210 olan hastada sağ SFA İMK 0.6 mm ölçüldü.	28

KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	: Adenozin Difosfat
APC	: Aktive Olmuş Protein C
AT-III	: Antitrombin-III
AT-III	: Antitrombin 3
ATP	: Adenozin Trifosfat
CCA	: Ana Karotis Arter
ÇKBT	: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DFİ	: Doku Faktörü İnhibitörü
DFİ	: Endotel Hücresi Doku Faktörü İnhibitörü
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EDRF	: Endotel Gevşetici Faktör
EDRF	: Endotel Derive Relaks Faktör
EETs	: 11,12-Epoksieikosatrenoik Asit
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EKHF	: Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
EKHF	: Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
ET	: Endotelin
F	: Doku Faktörü
FATTY STREAK	: Yağlı Çizgiler
FGF	: Fibroblast Geliştirici Faktör
GP1b	: Glikoprotein Ib
HMG CoA	: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA
ICAM-1	: Serum Hücrelerarası Adezyon Molekülü-1
İMK	: İntima Media Kalınlık
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Low Density Lipoprotein
L-NMMA	: L-arjinin
MI	: Miyokard İnfarktüsü
NO	: Nitrik Oksit
PAF	: Platelet aktive Edici Faktör
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

PECAM-1	: Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule
PGI	: Prostoglandin I
PI	: Prostosiklin
PLATİSMOGRAFİ	: Kolda Tansiyonu Artırarak Ölçüm Yapılması
SFA	: Süperfisyal Femoral Arter
TAFI	: Trombin ile Aktive Olan Fibrinoliziz İnhibitörü
TAFI	: Fibrinoliziz İnhibitörü
TGF-alfa	: Tranforming Büyüme Faktörü-alfa
TGF-beta	: Tranforming Büyüme Faktörü-beta
TM	: Trombomodülin
t-PA	: Plajminojen Aktivatör İnhibitörü
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
vWF	: Von Willibrand Faktörü

1. GİRİŞ

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki müküller arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır (1). Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır.

Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında, intima media kalınlığında artma olmaktadır. Bu hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Karotis arterleri sistemik periferik arter sisteminin incelenmesi için mükemmel yakın özelliklere sahiptir. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (2).

Bu nedenle birçok araştırmacı, ateroskleroza organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için değişik yöntemler geliştirme çabasındadır. Bu yüzden non-invaziv yöntemlerle tespit edilen karotis arter intima-media kalınlık (IMK) artışı, bir çok çalışmada koroner arter hastalığı (KAH) varlığını öngörmede başarılı sonuçlara ulaşmıştır (3-9).

Endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir. Karotis arter IMK ve genişleyebilirliği yapısal ve fonksiyonel damar duvar özelliklerinin göstergeleridir. Birçok toplum tabanlı çalışma ısrarla göstermiştir ki; karotis arter intima-media kalınlığı yaygın kardiyovasküler hastalıkla ve risk faktörlerinin varlığıyla ilişkilidir. Takip eden çalışmalar artmış IMK ile artmış myokardial infarktüs (MI) ve inme insidansı arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (2, 3).

Bu çalışmaların sonuçları artmış IMK'nın jeneralize aterosklerozun bir belirteci olduğu görüşünü desteklemektedir. Yüksek rezolüsyonlu B-mode ultrasonografi karotis ve femoral arter gibi yüzeysel arterlerin duvar kalınlıklarını ve aterosklerotik plaklarını ortaya çıkarmak için kullanılabilir. İntima-media kalınlığı erken aterosklerotik değişikliklerin iyi bir göstergesidir ve birçok kardiyovasküler riski bulunan hasta gruplarında yüksek bulunmuştur (5). Ayrıca IMK'daki artış MI ve inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (6). Aterosklerotik

hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır (1).

Halbuki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteriyel duvarda birçok değişiklik olmaktadır ve bunlar ateroskleroza erken dönemde teşhis etmemize yardımcı olabilir. Koroner damar yatağı en ciddi tutulum yeri olup, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu durum da subklinik dönemdeki teşhisi daha da önemli hale getirmektedir.

1.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, muskuler arterlerin yavaş seyreden progresif bir hastalığıdır. Klinik etkilerini temel olarak orta boyutlu muskuler arterler (koroner, karotis, baziller ve vertebral arterler) ve alt ekstremitelerin iliyak, süperfisiyal ve femoral arterlerinde gösterir. Ateroskleroz, muskuler arterlerin yavaş seyreden progresif bir hastalığıdır.

Aterosklerozun en erken lezyonları çocuklar ve bebeklerde görülebilir. Bu Lezyon yağlı çizgi (fatty streak) diye adlandırılır. Oysa ilerlemiş lezyonlar fibröz plaklardır. Fibröz plaklar genellikle yetişkin ve ileri yaşlarda görülür. Son zamanlara kadar hazırlanan preparatlar otopsi örneklerinden alınmakta ve kötü saklanmaktaydı. Bu örneklerde hücreler lipid yüklüydüler ve köpük hücreler olarak adlandırılmaktaydı. Oysa gerçekte böyle bir hücrenin kaynağını saptamak mümkün değildi. Giderek doku fiksasyonu ve saklanması konusunda yeni teknikler geliştirildi. Hücreler için spesifik monoklonal antikorlar bulundu.

Bu antikorların kullanımı ve gelişmiş saklama teknikleri artık aterosklerozun farklı lezyonlardaki hücre kaynağını tespit etmeyi olası kılmaktadır. Klinik etkilerini temel olarak orta boyutlu muskuler arterler (koroner, karotis, baziller ve vertebral arterler) ve alt ekstremitelerin iliyak, süperfisiyal femoral arterlerinde gösterir

Aterosklerozda daha büyük arterler (aorta ve iliak arterler gibi) de tutulabilir ve bu büyük arterlerdeki ana klinik sekel genellikle anevrizmal dilatasyon ve buna bağlı etkilerdir. Yağlı Çizgi (Fatty Streak) Sary tarafından ilk defa çocuklarda ve gençlerde gözlemlenmiştir (9). Sary, 10 yaşından itibaren yağlı çizgilenmelerin lipid yüklü makrofajlar tarafından oluşturulduğunu değişen sayıda lipid doku düz kas

hücrelerinin bunların etrafında toplandığını, böylece lezyonun boyutunun giderek arttığını saptamıştır. Yağlı çizgilenme köpük hücrelerinde depolanmış bol miktarda lipidden ötürü sarı renk veren bir bölge olarak görülmektedir. Bu lipid kitlesi kolesterol ve kolesterol esterlerinden oluşmaktadır (10).

Plazmadan köpük hücrelerine lipoprotein transportu da söz konusudur. İntimada mevcut olan plazma lipidleri makrofajlar tarafından hücre içine alınmaktadır ve hidrolize edilmektedir. Ardından yeniden esterleştirilmektedir. Sary, çocuklar ve gençlerin koroner arterlerinde çizgilenmeleri de çalışmıştır. Sary'nin gözlemlerine göre; bu yağlı çizgilenmelerin anatomik bölgeleri daha ileride gelişen fibromuskuler lezyonlar veya fibröz plakların anatomik bölgeleriyle aynıdır

Hem Sary' nin bulguları hem de daha sonra yapılan diğer çalışmalar spesifik bölgelerdeki yağlı çizgilenmelerin aterosklerozun daha ileri fibroproliferatif lezyonlarına dönüştüğünü düşündürmektedir (9,10). Oysa spesifik olmayan anatomik bölgelerdeki yağlı çizgilenmeler zamanla ya aynı kalmakta, ya kaybolmakta ya da regresyona uğramaktadır.

Mc Gill yağlı çizgilenmelerin koroner arterlerin yüzeylerinde giderek artan tıkanmalara yol açtığını ve bu bölgelerin ilerlemiş lezyonların oluşumu için zemin oluşturduğunu çalışmalarında göstermiştir (10). Böyle gözlemler birçok durumda yağlı çizgilenmelerin aterosklerozun ilerlemiş tıkaçıcı formlarına dönüşen öncü lezyonlar olduğunu düşündürmektedir. Köpük hücreleri yağlı çizgilenmelerde oluşunca ve lezyonlar ilerleyince artık hücrelerin kökenlerini saptamak çok zordur.

Bu hücreler lipid tanecikleriyle doludurlar. Boş vakuollere sahiptirler, ince halka şeklinde bir sitoplazmaları vardır. Bazı monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. Böylece en az 2 spesifik hücre tipi gözlenmektedir. Tsukada ve arkadaşları düz kas hücrelerinin alfa aktin makrofajlarda mevcut olan stoplazmik antijene karşı monoklonal antikorlar geliştirdiklerini ortaya koymuştur (11).

Bu monoklonal antikorlar yardımıyla ateroskleroz lezyonlardaki makrofajları, T lenfositleri ve düz kas hücrelerini tanımlamak mümkün olmuştur. Kesin olarak yağlı çizgilenmelerin lipid yüklü makrofajlardan, T-lenfositlerinden ve bunlarla birlikte küçük, değişken sayıda düz kas hücrelerinden oluştuğu söylenebilir,

Diffüz İntimal Kalınlaşma: Diffüz intimal kalınlaşma olarak adlandırılan lezyon artmış sayıda düz kas hücresi ve bunu çevreleyen değişik miktarda konnektif

dokudan oluşmaktadır. Diffüz intimal kalınlaşma aterosklerozun daha ileri lezyonlarına dönüşmez. Diffüz intimal kalınlaşma tam olarak anlaşılammıştır ve halen tartışmalı bir konudur

Fibröz Plaklar: Aterosklerozun ilerlemiş lezyonları fibröz plak olarak adlandırılır. Fibröz plak trombozu, hemorajiyi ve/veya kalsifikasyonu içerdiği zaman komplikasyona uğramış lezyon olarak adlandırılır. Fibröz plaklar, beyaz renkli ve kabarık görünümlüdür. Birçok olguda arterlerin lümenine doğru çıkıntı yapmıştır ve kan akımını engelleyebilir. Bu lezyonlar çok sayıda intimal düz kas hücreleri, bunlarla birlikte olan çok sayıda makrofaj ve T lenfositlerinden oluşmaktadır. Makrofajlar ve düz kas hücreleri lipid içerdiği zaman bu lipid primer olarak kolesterol ve kolesterol esterleridir (12).

Prolifere olmuş düz kas hücreleri kollajen ve elastik lifler tarafından çevrelenirler. Fibröz plaklar karakteristik olarak bir fibröz kapsüle sahiptir. Süperfisiyal femoral arterlerde ilerlemiş tıkaçıcı lezyonları olan erkek hastalarda yapılan bir çalışmada; fibröz kapsülün, ince düz kas hücreleri ve bunu çevreleyen çok sayıda lameller, bazal membran, proteoglikan ve kollajen fibrilinden oluştuğu gözlenmiştir (11,12). Yine bu çalışmada fibröz kapsüldeki konnektif doku, ileri derecede yoğun fibröz kapsül, düz kas hücreleri, makrofajlar ve çok sayıda lenfosit (özellikle CD8 ve bazen CD4 T hücreleri) karışımından oluştuğu saptanmıştır.

Fibröz plağın büyük miktarını oluşturan hücresel yapıda konnektif doku bol miktarda bulunmaktadır. Hücreden zengin bölgede nekrotik doku ve bu nekrotik dokuda da kolesterol kristalleri mevcuttur. Bazı fibröz plaklar yoğun şekilde fibröz yapı ve daha az lipit içerirler. Oysa çoğunluğu lipitten zengindir. Bu farklılıklar arterlere ve risk faktörlerine göre değişir (12).

Örneğin; süperfisiyal femoral arterlerde gözlenen fibröz plaklar yoğun sigara tüketimi olanlarda ileri derecede fibröz ve göreceli olarak daha az lipit içermektedir. Oysa hiperkolesterolemik bireylerin koroner arterlerindeki lezyonları lipid zenginliğine sahiptirler. İnsanlarda aterosklerozun, ilerlemiş lezyonlarının dağılımı genel bir patern göstermektedir. Bilinmeyen bir nedene bağlı olarak bazı arter yatakları diğerlerine göre daha eğilimlidirler (13).

Koroner, karotis ve serebral arterler en sık tutulanlardır. İnternal mammarian arter ilginç bir şekilde hemen hemen her zaman korunur. Bu durum bu arteri koroner

baypas cerrahisi için çok değerli bir damar yapar (13). Aortadaki lezyonlarda çoğunlukla ana dalların ostialarının yakınındadır. Bazı arterler, örneğin renal arterler, ostiaları hariç aterosklerozdan korunmaktadır (14). Aterosklerozun belli bölgelerde oluşma eğilimi, endotelyal fonksiyonda güç algılanan varyasyonlarla açıklanabilir.

Düşük akım koşulları gibi lokal kan akımı şekillerinde varyasyonlara bağlıdır. Akım hızına ek olarak akım tipi de, hücre morfolojisi üzerine direk bir etkiye sahiptir (15). Bir arterde oluşan lezyonun şiddeti, arterin kan akımı özellikleri, çapı ve bireysel özelliklere bağlı olabilir. Aterosklerozun ilerlemiş lezyonlarına bağlı klinik sonuçları, arterin lümenindeki total veya parsiyel tıkanmaya ya da gelişen tromboz, embolizm veya anevrizma dilatasyonuna göre değişir.

Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır. Endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler.

Bu çalışmaların sonuçları artmış İMK'nın jeneralize aterosklerozun bir belirteci olduğu görüşünü desteklemektedir (4).

1.1.1. Aterogenez Hipotezleri

Ateroskleroz lezyonlarının patogenezine dair teoriler Virchow-Rokitansky-Duguid tarafından oluşturulan genel gözlemlere dayandırılmaktadır (16,17). Virchow, arter duvarının düşük yoğunluklu hasarının inflamasyona yol açtığını ve böylece arter intimasında plazma içeriklerinin biriktiğine inanmaktadır (17). Rokitansky inancı ise arter hasar bölgesinde oluşan küçük bir trombüsün giderek organize olduğu, böylece düz kas hücrelerinin geliştiği bunda lezyonların ilerlemesiyle sonuçlandığı şeklindedir (16-18). 1973'de ateroskleroz hakkındaki bu iki görüş, yeni bilgiler ışığında birleştirilmiş ve 'aterosklerozun hasara cevap hipotezi' şeklinde adlandırılmıştır.

Bu hipotez düzenlemere uğramış, kan hücrelerinin davranış şekli, hiperlipidemi, hormon disfonksiyonu, hipertansiyon, sigara, diabetes mellitus gibi risk faktörleri hipoteze değişik yaklaşımların gerçekleşmesini sağlamıştır (17). İkinci bir hipotez ise; yine 1973'de ileri sürülmüş ve bu hipotez ' monoklonal hipotez' olarak adlandırılmıştır. Bu hipotez de ateroskleroz lezyonlarının bir tür neoplazi formu olduğuna dayandırılmıştır (19).

Hasara cevap hipotezi: Aterosklerozun hasara cevap hipotezi, arter duvarının özel anatomik bölgelerinde endotel hücrelerde oluşan hasara dayanır. Endoteliumda hasar, bu hipotezde anahtar olaydır. Endotel hasarı, çeşitli endotel disfonksiyonlarına yol açabilir (20).

Örneğin, endotelin bariyer rolü, endotel yüzeyinin non – trombojenik özelliği, endoteliumun prokoagulan özelliği, endotelden vazokonstriktör veya vazodilatatör maddelerin salgılanmasındaki değişikliklerin hepsi disfonksiyonda ortaya çıkar. Endotel yüzeyinin bütünlüğünün korunması, endotel hücrelerinin yenilenmesindeki normal-düşük hız oranı, hemostazı sürdürmede önemlidir. Endotelium değişimi ve yenilenmesi arttığı zaman, endoteliumda bir dizi değişikliklere yol açma olasılığı vardır. Örneğin, vazoaktif maddelerin sentezi ve sekresyonu, lipofilik enzimlerin ve büyüme faktörlerinin sekresyonu endotel hücreleri tarafından daha fazla yapılır. Böylece, endotel hasarı potansiyel olarak endotel hücrelerinin fonksiyonel aktivitelerinde değişikliklere yol açar. Ateroskleroz lezyonlarının oluşumunda önemlidir (20).

Kronik hiperlipidemi olgularında ‘hasara cevap hipotezi’ ne göre; plazma lipoproteinlerindeki artış, özellikle okside olmuş LDL kolesterolün artışı, endoteliumda toksik bir hasarla sonuçlanmaktadır. Böylece hem endotel hücrelerinin yüzey karakteristik özellikleri değişikliğe uğramakta, hem de dolaşımdaki lökositler özellikle monositler, olasılıkla trombositlerde etkilenmektedir.

Ayrıca hiperkolesterolemide endotele karşı monosit adezyonunda artış da gözlenir (20). Bu monositler, adhezyona uğrayınca kemotaktik olarak endotel hücrelerinin arasına girerler ve subendotelial bölgeye yerleşirler. Subendotelial alanda makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar, lipidleri özellikle okside LDL kolesterolü içine alırlar (21,22). Hiperkolesterolemik durumlarda büyük miktarda lipid, subendoteliuma girer. Böylece; köpük hücreler ve sonuçta yağlı çizgilenmeler gelişir. Okside LDL’ nin kendisi de endoteliuma ve diğer hücrelere karşı toksik olabilir. İntimal alanda makrofajların birikimi endoteliumda daha ileri değişikliklerin nedenini oluşturur.

Makrofajların çeşitli hasar verici ajanları sentezlediği ve salgıladığı bilinen özelliklerindedir. Bu durumlarda makrofajlar, oksidatif metabolitleri, örneğin oksitlenmiş LDL’ yi ve süperoksit anyonunu potansiyel olarak salgılayabilir. Bu da

endotel hücreleri üzerindeki hasarı artırır.

İnvitro çalışmalarda, lipid yüklü makrofajların LDL' yi oksitleme yeteğine ve peroksit ile süperoksit anyonunu oluşturma becerisine sahip olduğu gösterilmiştir (23). Makrofajların ilave ve önemli bir reaksiyonu, büyüme düzenleyici molekülleri oluşturma kapasitesiyle ilgilidir. Aktive makrofajlar en az 4 büyüme faktörü sentezler ve salgılar. PDGF, EGF benzeri faktör, TGF-Beta. PDGF düz kas hücreleri için mitojendir. FGF ise bazı durumlarda bu özelliğe sahiptir. Bu büyüme faktörlerinin bir arada olması, TGF beta ile birlikte fibroblastların proliferasyonuna, migrasyonuna ve yeni konnektif dokuların oluşumuna yol açar. TGF beta konnektif doku sentezini stimule eder, düz kas hücre proliferasyonunu da inhibe eder. Böylece köpük hücreleri subendotelyal alanda aktive olunca, büyüme faktörleri salgılanır. Bu durum, düz kas hücrelerini mediadan intimaya göç etmelerine ve burada proliferasyona uğramalarına neden olur.

Sonuç intimada fibromuskuler proliferatif lezyondur (24). PDGF –B zinciri içeren proteinin hem insan hem de insanla ilişkisiz aterosklerotik lezyonlarda makrofajların % 20'sini oluşturduğu gösterilmiştir. PDGF makrofajlarda mevcuttur. Makrofajlarda plağın fibröz kapsülünde düz kas hücreleri arasında yer alır (24). Endotel hasarı ve makrofaj birikmesiyle karakterize döngü tekrar ettikçe, intimada büyüme faktörleri salgılama kapasitesine sahip en az iki hücre (aktive endotel hücresi ve aktive makrofaj) lezyonun progresyonuna katkıda bulunmaya devam eder.

'Hasara cevap hipotezi' üçüncü bir hücrenin etkileşiminden de söz eder. Bu hücre trombositlerdir. Bu hipoteze göre; trombositler hasar görmüş endotel bölgesine yapışarak mural trombüs oluştururlar (25,26). Bu gerçekleşirse, büyüme faktörlerinin arasına üçüncü bir hücre eklenmiş olur. Sonuç olarak, ateroskleroz lezyonundan insan arteriel düz kas hücrelerinin hücre kültürlerinde PDGF genlerini yorumlama ve bunları sekrete etme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (27). Eğer bu durum invivo olarak da gerçekleşiyor ise, düz kas hücreleri lezyonların progresyonuna PDGF salgılayarak da katkıda bulunmaktadır.

Monoklonal hipotez:

Bu hipotez, aterosklerozun her bir lezyonunun tek bir düz kas hücresinden kaynaklandığını ileri sürmektedir (20). Hipoteze göre, her bir doku küçük bir hücre

grubuna sahiptir. Bu hücre grubu ya aktif maternal ya da aktif paternal X kromozomu taşımaktadır. Böyle bir farklılık X kromozomu benzer enzimleri kodladığından metabolik farklılık yaratmamaktadır. Bununla birlikte bu durum lezyonların analizine yardımcı olur. Yapılan çalışmalar aterosklerozun her bir lezyonunun tek bir hücreden kaynaklanan benign bir neoplasm olduğunu düşündürmektedir.

Bu hücreler virüsler kimyasal maddeler, diğer mutajenler tarafından değişime uğratılmaktadır. Son zamanlarda araştırmacılar, Herpes Virus gibi özel virüslerin varlığına dikkati çekmişlerdir. Viral olarak tetiklenen lezyonların monoklonal lezyonlara dönüşmesi olasıdır (20).

1.1.2. Aterosklerozda Lipidler ve Lipoproteinler

Hiperkolesterolemi, ABD’de ve Batı Avrupa’da aterosklerozun artmış insidansında ana risk faktörü olmasından dolayı lipidlerin rolü giderek daha çok araştırılmaktadır. Aterosklerozun birçok lezyonları fibröz ve göreceli olarak az lipid içermesine karşın, hiperkolesterolemik bireylerin lezyonlarında lipidlerin birikmesi endotel, monosit ve düz kasların üzerine lipidlerin etkisi aterogenez olayında önemli bileşenlerdir. Lipid klinik araştırma çalışmalarında, düşük plazma LDL düzeylerinin yararlılığı kanıtlanmıştır (28, 29). Bu çalışmalar, plazma kolesterolünün azalmasıyla MI insidansının azalmasının korelasyon gösterdiğini düşündürmektedir.

Plazma LDL’indeki artışın genetik nedenleri iyi bilinmemektedir. Bizim bildiğimiz kadarıyla, LDL reseptörünü kontrol eden HMG CoA Redüktaz enzimi kolesterol metabolizmasının regüleasyonunda kritik bir rol oynamaktadır.

Düşük dansiteli lipoprotein reseptör yolunun kolesterol metabolizmasındaki öneminin anlaşılmasına karşın, plazma kolesterolü yükseldiği zaman oluşan hücrel değişiklikler ve etkileşimler hakkında fazla bilgi vermemektedir.

Bu soruya cevap vermek için, uygun hayvan modelleri ve uygun hücre kültür sistemlerine dayanan deneylere ihtiyaç vardır. Bu deneyler, düz kas hücrelerini nasıl ve hangi durumlarda proliferere olduğunu ve hücrel etkileşimleri, hangi faktörlerin düz kas hücrelerinin çoğalmasına, konnektif doku oluşumuna ve lipid birikimine katkıda bulunduğunu gösterecektir.

‘Hasara cevap hipotezi’, kronik hiperkolesteroleminin endotele nasıl hasar verdiği konusunda sorulara cevap vermektedir. Jackson ve Gotto, LDL’nin kronik

olarak yükselmiş seviyelerinin meydana getireceği endotel hasarının hücrelerin plazma membranlarında ve bu arada endotel hücrelerinde kolesterol moleküllerinin sayısında bir artışın olduğunu göstermişlerdir (28, 29).

Endotel plazma membranlarında kolesterol/fosfolipid oranının artması durumunda teorik olarak membranların viskozitesinde artış olacaktır. Endotel hücre yüzeyindeki bu değişiklikler özellikle endotel hücrelerinin yoğun kan akımıyla karşı karşıya kaldığı bifurkasyonlar gibi özel anatomik bölgelerde kritik etkilere yol açar. Hücreler daha çok viskoz, daha çok rijittir. Böylece endotel hücreleri arasındaki bağlantılar bozulur ve endotel hücrelerinde retraksiyon gelişir. Daha önce bahsedildiği gibi, hiperkolesterolemide monosit adhezyon moleküllerinde değişiklikler meydana gelir ve yağlı çizgilenmeler artar. Hiperkolesterolemi endotel hücrelerinde değişikliklere yol açabilir ve böylece büyüme faktörlerinin salgılanma miktarı artar. WHHL (Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbit) çalışmasında “probukol” denen bir yağ düşürücü ve güçlü antioksidan özelliklere sahip ilacın ateroskleroz lezyonlarının boyutunu ve insidansını azalttığı gösterilmiştir (30, 31).

Bu çalışmalar okside LDL’ nin aterogenezle birlikte olan erken olayların çoğunda hasar verici bir ajan olarak ana role sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu dönemde makrofajların okside lipid partiküllerini de fagosite ettiği unutulmamalıdır.

Okside LDL’ nin alımı makrofajlarda köpük hücre formasyonuna yol açar. Bu durum, mevcut LDL moleküllerinin daha ileri oksidasyonuna zemin hazırlar. Okside LDL, hem endotel hem de düz kas hücrelerine hasar verir ve hem insan hem de deneysel ateroskleroz lezyonlarında bulunduğu gösterilmiştir (32). Lezyonlarda bu modifiye lipoprotein varlığı, hiperkolesterolemik bireylerde aterogenezdeki temel önemini göstermektedir.

1.1.3. Aterosklerozda Rol Oynayan Hücreler

Endotel: Endotel kan ve vasküler düz kas arasında yarı geçirgen engel olmaktan daha çok fonksiyona sahiptir. Endotelial sistem ileri derece aktif bir endokrin organdır. Endotel gevşetici (relaksing) faktör gibi vazodilatasyon yapan maddeleri ve endotelin gibi vazokonstriksiyon yapan maddeleri salgılayarak lokal vasküler regülasyona katkıda bulunur. Salgıladığı vazodilatasyon yapıcı maddelerin anti-proliferatif özellikleri; vaso konstriktör maddelerin ise mitojenik özellikleri

vardır. Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) ve endotelin arasındaki denge, sistemik- bölgesel hemodinamik fonksiyonlarda ve hücresel proliferasyonda ana belirleyicidir (11). Vasküler endotel hasarı aterosklerozda kritik birinci aşamadır. Hasar bölgesinde lipidler birikir ve monositler, trombositler adhezyona uğrar. EDRF düz kas hücrelerinin proliferasyonuna yol açar. Oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu da önemli bir rol oynar.

Hiperkolesterolemi ve hipertansiyon gibi risk faktörleri serbest oksijen radikallerine yol açarak vasküler inflamatuvar cevaba katkıda bulunurlar. Tip I vasküler hasar, morfolojik değişiklikler olmadan vasküler endotelyumun fonksiyonlarındaki değişikliği içerir. Bu durum kronik hasarda oluşur. Bu aşamada aterosklerozun makroskobik özellikleri mevcut olmayıp, lipid ve monosit/makrofaj birikimi vardır.

Tip II vasküler hasarda, endotel hücrelerinin parçalanması ve intimanın zarar görmesi ile birlikte makrofajların çeşitli kemotaktik faktörlerin salgılanması ve trombosit birikmesi vardır (11).

İnflamatuvar hücreler ve trombositler endotelyum ile birlikte düz kas hücrelerinin migrasyonunu ve proliferasyonunu stimüle eder.

Böylece ya fibro intimal lezyon yada predominant olarak lipidden zengin aterosklerotik lezyondan oluşan bir dış kapsül oluşur. İnce bir kapsül ile çevrili ileri dercede lipidden zengin plak kolayca parçalanabilir ve alttan trombojenik matriks ortaya çıkar (11).

Tip III vasküler hasarda ise endotelyum ile birlikte intima ve mediada hasar vardır. Aterosklerozun ilerlemesiyle büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer moleküller; örneğin lipidler ve nitrik oksit de olaya katılır. Özetlersek, tip I vasküler hasarda morfolojik değişiklikler olmadan vasküler endotelyumun fonksiyonel değişiklikleri mevcuttur. Tip II vasküler hasarda endotelyal hücrelerde yıkım ve intimanın hasarı vardır. Tip III vasküler hasarda ise, endotelyal hücrelerde yıkım ile birlikte intima ve mediada hasar vardır (11).

Ateroskleroz; vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler arasında dengesizliğe yol açan bir hücresel ve humoral aktivasyonun sonucudur. Çalışmalar EDRF'nin kısa yarı ömre sahip olduğunu, guanilat siklazı aktive ettiğini, guanilatsiklazın da

vazorelaksasyonu sağladığını göstermiştir (11).

Endotel kaynaklı gevşetici faktör / Nitrik oksit; büyüme faktörlerinin indüklediği vasküler düz kas ve mezengial hücre proliferasyonunu ve trombosit adhezyonunu inhibe etmektedir. Spesifik reseptörlere bağlandıktan sonra, endotelin fosfolipazı ve diaçilgliserolu aktive eder. Bu aktivasyon sonucu intraselüler depolardan Ca^{++} çıkışı gerçekleşir. Böylece endotelin vazokonstriktör etkide bulunur. Endotelin vazokonstriktör etkilerine ek olarak, mitojenik özelliklere de sahiptir. Vasküler düz kas hücrelerinde DNA sentezini stimule eder.

Endotelin normalde insan plazmasında bulunur. Bazı araştırmacılar; vazodilatör bir madde olan asetilkoline endotel cevabının aterosklerozun en erken belirleyicisi olduğunu ileri sürmektedir (15).

Bu cevabın kaybı; hasarlı endotelyumdan vazokonstriktör maddelerin salgılanmasından, EDRF'nin yıkımının artmasından ve NO üretiminin azalmasından sorumlu olabilir. Endotelyum hücrelerinin yüzeylerinde birçok farklı molekülün reseptörü bulunur. (Örneğin LDL ve büyüme faktörlerinin reseptörleri gibi) LDL endotelial LDL reseptörlerine bağlanarak okside edilir ve endotelyumdan intimaya geçişi sağlanır. Endotelyum normalde non-trombojenik yapıya sahiptir. Bunun nedeni PGI 2 salgılanması ve PGI 2'nin trombosit agregasyonunu inhibe etmesidir. Endotelyum hücreleri, fibrinin ortamdan kaldırılmasına yardımcı olan plazminojen gibi maddeleri ve Von-Willebrad faktörü gibi prokoagülan maddeleri de salgılar. Arteriyel endotel hücreleri en az iki mitojen madde sentezleme kabiliyetine sahiptir (15).

Trombositler:

Trombositlerin aterosklerozdaki rolü, büyüme faktörlerini salgılamasıdır. Trombositten salgılananlar PDGF, TGF alfa, TGF-beta'dır. Bu mitojenler düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonuna yol açarlar. Trombositlerin trombüs oluşumundaki rolü unutulmamalıdır.

Makrofajlar:

Aterosklerotik plaklarda birkaç tipi bulunur. Monositler bazal membran boyunca intimada yerleşirler. Monositler makrofajlara dönüşür, endotelial hat boyunca boşluk olan yerlere yerleşirler. Lipitlerle oluşturulan aterosklerozda, endotelial hücre disfonksiyonu, yüksek oranlı yağ diyetinden 3-4 ay sonra oluşur.

Endotel hücrelerinde refraksiyon gelişir; hücreler birbirinden ayrılır. Endotel bütünlüğünün bozulması, trombosit adhezyonuna olanak kılar. Trombosit adhezyonunu monositlerin, makrofajların ve subendotelyal kas hücrelerinin salgıladığı büyüme faktörleri de tetikler. Makrofajlar aterogenezde büyük bir rol oynarlar (27).

Plak oluşumunda etkili faktörleri şöyle sıralayabiliriz.

Stimulatörler: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

Endotel hücre büyüme faktörü

Fibroblast büyüme faktörü

Düz kas hücre kaynaklı büyüme faktörü

İnterlökin 1

İnterlökin 6

Transforming büyüme faktörü beta

LDL Vazoaktif maddeler (Anjiotensin II, epinefrin, norepinefrin, serotonin, endotelin)

Trombin

Lökotrienlar B4, C4, D4

Prostoglandin E2, prostosiklin

b) İnhibitörler: Transforming büyüme faktörü

Heparin benzeri faktörler

Vazodilatör maddeler (Endotel kaynaklı gevşetici faktörler)

Prostoglandin E, E2, prostosiklin

İnterferon gamma

PDGF NM'in 3 izoformu vardır (AA, AB ve BB)

Bu formlar mitojen maddeler olup, fibroblastlar ve düz kas hücrelerine karşı etkilidirler.

Asidik ve bazik FGF de bu fonksiyonu gerçekleştirebilir. Bununla birlikte FGF, özellikle vasküler düz kasları stimule ettiğinden neovaskülarizasyon ve angiogenesis için güçlü maddelerdir (27).

Transforming büyüme faktörü beta (TGF-beta): Primer olarak hücre büyümesini inhibe eder, hücre farklılaşmasını indükler. TGF-beta düz kas hücreleri

ve fibroblastlarda konsantrasyona göre etki eder. Düşük dozlarda ise PDGF-AA reseptörünün cevabını inhibe eder (27).

1.2. Arterlerin Yapısı

Arterler ya elastik (aorta, karotis, iliak arterler gibi büyük damarlar) yada mükümler (koroner, brakial, femoral arterler gibi orta boyutlu damarlar) olarak sınıflandırılır. Bütün arterler 3 ayrı histolojik tabakaya sahiptirler: intima, media, adventisya. Arter duvarları vaso-vasorumlardan kanlanırlar.

İntima: Endotelium ile internal elastik lamina arasındadır. Media tabakasını koruyan elastin lifleri içerir.

Media: Düz kas hücrelerinden oluşur. Büyüme ve gelişme sırasında bu hücreler yoğun golgi aparatı ve endoplazmik retikulum içerirler. Böylece protein, kollagen, elastin, proteoglikan sentezi çok yoğun olarak gerçekleşir. Yetişkinlerde bu hücreler sessizdir. Kontraktıl flamenler olan aktin ve miyozin içerirler. Medianın 1/3 dış kısmı adventisya kaynaklı vaso-vasorumlardan beslenirler. İç tabakaya oksijen ve diğer ihtiyaç duyduğu maddeler; dış tabakadan diffüzyon yoluyla ve arter lümeninden geçen kan akımından doğrudan elde edilir (32).

Düz kas hücrelerinin primer fonksiyonu, vasküler tonusu sürdürmek ve metabolik ihtiyaçlara göre lokal kan akımını düzenlemektedir. Sonuçta, vurgulanması gereken en önemli nokta, medianın düz kas hücrelerinin sessiz olduğu fakat kollagen, elastin ve proteoglikan sentez yeteneklerinin de olduğudur.

Adventisya: Gevşek bir konnektif doku karışımıdır. Kollagen, proteoglikanlar, vaso-vasorumlar ve yağdan oluşur. Hem fibroblast hem de düz kas hücreleri içerirler (32). Düz kas hücrelerinin primer fonksiyonu, vasküler tonusu sürdürmek ve metabolik ihtiyaçlara göre lokal kan akımını düzenlemektedir. Sonuçta, vurgulanması gereken en önemli nokta, medianın düz kas hücrelerinin sessiz olduğu fakat kollagen, elastin ve proteoglikan sentez yeteneklerinin de olduğudur.

1.3. Normal Endotelyum

Vasküler endotelyum, insan vücudaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan ve vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan dinamik bir organdır (11).

Endotelin özgül fonksiyonları (12). şu şekilde sıralanabilir:

1. Vazodilatatör veya vazokonstriktör mediatörler salınımı ile vasküler

vazomotor tonus kontrolü

2. Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması
3. Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı
4. Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu
5. Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması
6. Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanlarının devamlılığının sağlanması

1.3.1. Endotelial Vazomotor Tonus Kontrolü

Vasküler yatakta vazomotor tonus kontrolü, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Endotel kaynaklı en önemli vazodilatatör Nitrik Oksittir (NO). 1980'den önce, damarın gevşeme ve kasılmasından sorumlu ana mekanizmanın, nörohumoral faktörlerin damar düz kasları üzerinde yaptığı etkiler ile olduğu düşünülüyordu(3).

Bu görüş, Robert Furchgott ve arkadaşları tarafından tavşan aortu üzerinde yapılan deneyle dramatik bir şekilde değişmiştir. Bu araştırmacıların deneyleri basitti. Noradrenalin'in bulunduğu ortama endotelial dokusu sağlam bir damar ile endotelial dokusu bozulmuş başka bir damar koydular. Daha sonra söz konusu deney ortamına asetilkolin eklediler. Asetilkolin eklenmesine sağlam endotelial dokulu damar vazodilatasyon şeklinde cevap verirken, endotelial dokusu bozulmuş damar vazokonstriksiyon şeklinde cevap vermiştir (3).

Deneyde saptanan bu farklılığı endotelial dokuya bağladılar. Damar yapısı içinde çok az yer kaplayan endotelial dokunun damar tonusu üzerine bu derece etkili olması başlangıçta olanaksız görüldü. Vazodilatasyon ve difüzyon yeteneği olan bir faktörün, endoteli sağlam bir damardan endoteli soyulmuş bir damara taşınmasının gösterilmesi ile endotelial dokunun söz konusu fonksiyonu kanıtlandı. Diğer bir ifade ile endotel hücreleri vazodilatatör bir molekül üretmektedir sonucuna varıldı. Furchgott bu faktörü endothelium-derived relaxing factor (EDRF) olarak isimlendirdi(13).

Endotel - gevşetici relaks faktör ile NO'in gerek vazodilatatör, gerekse diğer özelliklerinin tamamen benzer olması EDRF'nin NO olduğunu ortaya çıkardı (13,

14). Endotel başlıca vazodilatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PI2) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) salgılamaktadır. Endotel vazodilatör olarak NO, EKHF, PI2 dışında vazokonstriktör anjiotensinojen, vazokonstriktör prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör (PAF) salgılar (13, 15)

Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenozin difosfat (ADP), adenozin trifosfat (ATP), vasopresin, endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın endotelial dokudan NO, EKHF, PI2 salgılatığı gösterildi (13, 16). Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Düz kaslar üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece bir çok vazoaaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotel sıyrılmışsa veya uygun şekilde çalışmıyorsa, söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon olacaktır.

1.3.2. Endotelial Dokudan Salgılanan Vazoaaktif Moleküller

1.3.2.1. Nitrik Oksit (No)

Nitrik Oksit (NO) endotelyumdan salgılanan en önemli mediatördür.

Endotelial disfonksiyonda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluk endotelial disfonksiyonun ana mekanizması olduğu ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir (17).

Düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyonunu önler (18). LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz oluşumunun ana mekanizmalarından biri kabul edilmektedir (19). Ayrıca plazma ve koroner aterosklerotik plaklardaki makrofajlardaki okside LDL miktarı akut koroner sendrom gelişme riskini artırır (20). NO üretimindeki azalma ateroskleroz gelişimine veya komplike olmasına yol açan olayların artması ile sonuçlanır

1.3.2.2. Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör

Birçok araştırmacı, NO ve PI2 dışında endotel kaynaklı vazodilatör madde tanımlamışlardır (23). Bu araştırmacılar asetilkoline karşı NOS ve siklooksijenaz inhibitörleri ile engellenemeyen vazodilatör yanıt rapor etmişlerdir. Daha sonra

benzer vazodilatör yanıt bradikinin ve substant P ve shear stres'e karşı da elde edildi. Bu vazodilatör yanıtın potasyum kanallarının bloke edilmesi ile ortadan kalktığı gösterildi (23, 24). Bu vazodilatasyon, düz kaslardaki K⁺ kanallarının açılması ile hücre dışına K⁺ çıkması sonucu hücrenin hiperpolarize olması ve bunun sonucunda da voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarının kapanması ile hücre içine Ca⁺⁺ akışının durmasından kaynaklanır (23, 25). Bu nedenle söz konusu faktöre Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör denildi (EKHF). EKHF insanda ilk kez gastroepiploik arterde gösterildi. Daha sonra, insan koroner arterlerinde bradikinin ile oluşan vazodilatör yanıtın sorumlu olan asıl faktörün EKHF olduğu saptandı. EKHF nin küçük damarlar (rezistan arterler) üzerine olan etkisi, büyük damarlardan oldukça fazladır. Bunun tersine NO'nu büyük damarlar üzerine etkisi belirgindir (24, 26). Bu, küçük damarlarda NOS aktivitesinin küçük damarlarda düşük olması ile uyumludur (27).

1.3.2.3. Prostatiklin

Endotel kaynaklı bu güçlü vazodilatatörün iskelet kaslarında kan akımı ve metabolik vazodilatasyonu düzenlemede büyük önemi vardır(31).Fakat prostatiklinin koroner damarlar üzerine etkisi açık değildir. Bazı deneysel çalışmalarda koroner kan akımının düzenlenmesinde prostatiklinin yeri olmadığı ileri sürülmüştür (32). Siklooksijenaz inhibitörü indometazin koroner kan akımını azalttığı fakat bu etkinin prostosiklin sentezinin engellenmesine bağlı olmadığı bildirilmiştir (33).

Ateroskleroza olan hastalarda prostatiklin üretiminin arttığı gösterilmiştir (34, 35). Prostatiklinin, koroner arter hastalığı (KAH) veya KAH risk faktörü varlığında epikardiyal ve rezistan koroner arterlerde istirahat damar tonusunu sağlamada önemli fonksiyonu olduğu; ayrıca bu hastalarda akımla uyarılan vazodilatasyon ve metabolik vazodilatasyonuna prostosiklinin önemli katkısı olduğu ileri sürülmüştür. Prostatiklinin söz konusu fonksiyonunun NO'in etkinliğinin azaldığı durumlarda daha önemli olduğu bildirilmiştir (35).

1.3.2.4. Endotelin

Endotelin-1 (ET-1) 21 aminoasitli peptid olup endotelden salınır. Bilinen en güçlü vazokonstriktördür. Diğer iki tip endotelin ET-2, ET-3 olup sadece ET-1 endotelden salınır. ET-1 öncü molekül olarak salgılanır "endotelin dönüştürücü enzim" tarafından aktif forma çevrilir (36).

Endotelin-1'in etkisi yavaş başlangıçlıdır, fakat etkisi saatler hatta günlerce

sürer. ET-1'in ET-A ve ET-B olmak üzere iki reseptörü vardır. ET-A reseptörü damar düz kaslarında, ET-B reseptörü damar düz kaslarında ve endotel hücreleri üzerindedir (37). ET-1 düz kaslardaki ET-A ve ET-B reseptörleri ile vazokonstriksiyon yapar. ET-1 endoteldeki ET-B reseptörüne bağlanması endotelden NO salınımına ve vazodilatasyona yol açar. Hiperkolesterolemi gibi patolojik durumlarda ET-B'nin uyarılmasının toplam etkisi vazokonstriksiyondur (37). ET 1 vazokonstriktör etkisi yanında düz kas hücre çoğalmasını uyarıp, damar yeniden şekillenmesine (remodeling) ve lökosit adezyonuna yol açar. Böylece enflamasyon ve aterogenezde önemli rol oynar (38).

1.3.2.5. Adenozin Ve İlişkili Bileşikler

Adenin nükleozit (adenozin) ve nükleotidler (ATP ve ADP) akım artışı veya trombüs gibi uyarımlarla endotelial dokuda salgılanırlar (39). Adenozinin düz kaslardaki P1 reseptörlerine bağlanması cAMP üretimiyle sonuçlanır ve vazodilatasyon oluşur.

Adenozinin hem endotel hücrelerinde hemde düz kas hücrelerinde P2 reseptörü vardır. Endoteldeki P2 reseptörünün uyarılması EDRF/prostasiklin üretimi ve vazodilatasyon, düz kastaki P2 reseptörün uyarılması ise vazokonstriksiyon ile sonuçlanır (39).

1.4. Endotelial Doku Ve Lökosit

Normal arteriyel endotelial doku lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasına karşı dirençlidir (40-43). İnflamasyonun olduğu dokuda extravasküler alana lökosit geçişi arterlerden değil postkapiller venüllerden olur (40). Fakat aterosklerotik diyet ile beslenmenin hemen ertesinde arteriyel endotel hücreleri lökositleri bağlamak için özel adezyon molekülleri sentezleyip kendi hücre zarlarında sergilerler (43).

1.5. Endotelial Doku ve Koagülasyon

Antikoagülasyon Endotelial doku trombositlerin adezyonuna dirençli ve koagülasyonu aktive etmeyen bir yüzey sağlar.

Trombin oluşumunun kontrolü endotelial dokunun antitrombotik ve protrombotik aktivitesinin dengelenmesinde anahtar basamaktır (41). Trombin trombositleri, birçok koagülasyon enzimini ve kofaktörünü aktive eder. Endotel hücrelerini çevreleyen matriks dokusu antitrombin-III ü (AT-III) aktive eden heparan sülfat ve diğer glikozaminoglikanların bağlandığı yerdir (42). Böylece trombin

oluşumu engellenir (41). Endotel hücresi trombomodülün (TM) salgılayarak antikoagülasyona katkıda bulunur.

Prokoagülasyon:

Endotel hücre yüzeyini prokoagulan hale çeviren esas olay doku faktörünün salınımıdır. Endotel hücresi faktör IX, X trombin bağlar. Trombin endotel hücresine bağlanır. Endotel hücresi üzerinde fibrin ve fibrin yıkım ürünleri için reseptörler vardır. Bu reseptörlere fibrin ve yıkım ürünlerinin bağlanması endotel hücresine lökosit adezyonunu artırır, endotel hücresinde deformeğe ve lökosit transmigasyonuna yol açar. Kültüre endotel hücre zarında Von Willibrand faktörü (vWF) bağlayan glikoprotein Ib (GP1b) reseptörü saptanmıştır (41).

Fibrinolizis:

Endotel hücresi t-PA plazminojen aktivatör inhibitörü salgılar, plazminojeni mebranına bağlar. Lipoprotein (a) plazminojen ile endotel zarına bağlanmak için yarışır. Trombomodüline bağlı formdaki trombin TAFI'ı (trombin ile aktive olan fibrinolizis inhibitörü) aktive eder. Aktive olan TAFI fibrinden bir peptid dizisini koparır. Geride kalan fibrin molekülüne plazminojen/plazmin ve t-PA bağlanamaz ve sonuçta fibrinolizis engellenir (41).

1.6. Endotelyal Disfonksiyon

Son 20 yıl içerisinde, vasküler endotelyumun parakrin, endokrin ve otokrin organ olduğu ve vasküler hemostaz için olmazsa olmaz olduğu anlaşılmıştır. Bu süre zarfında yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozulmaların (yani endotelyal disfonksiyon) aterosklerozun, akabinde aterosklerotik plakların ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana element olduğu anlaşılmıştır (44, 45).

Endotelyal disfonksiyon, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO azalmasıdır. Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstriktörler artar (46). Bu dengesizlik, endotel disfonksiyonunun karakteristiği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar.

Diğer bir yandan endotel disfonksiyonu 'Endotelyal Aktivasyon' göstergesi olup, proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır (47). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki düşünüldüğünde, endotel

disfonksiyonun varlığı istenmeyen kardiyovasküler olayların öngörücüsü olabilir.

1.6.1. Endotelial Disfonksiyon ve Sistemik Tutulum

Ludmer ve ark ; (48). 1986'da aterosklerotik epikardial koroner arterlerde ilk olarak endotel disfonksiyonunu tanımlamalarından sonra; girişimsel olarak yapılabilen koroner endotel disfonksiyonunu tanımlayan birçok yöntem tanımlandı (koroner Doppler akım ölçümleri, intrakoroner asetilkolin infüzyonu).

Daha sonraki yıllarda daha az invazif veya noninvazif yöntemlerde tanımlandı (kolda platisimografi, brakial arterin reaktif hiperemi sonrası akımla uyarılan vasodilatasyonun ölçülmesi vs gibi yöntemler).

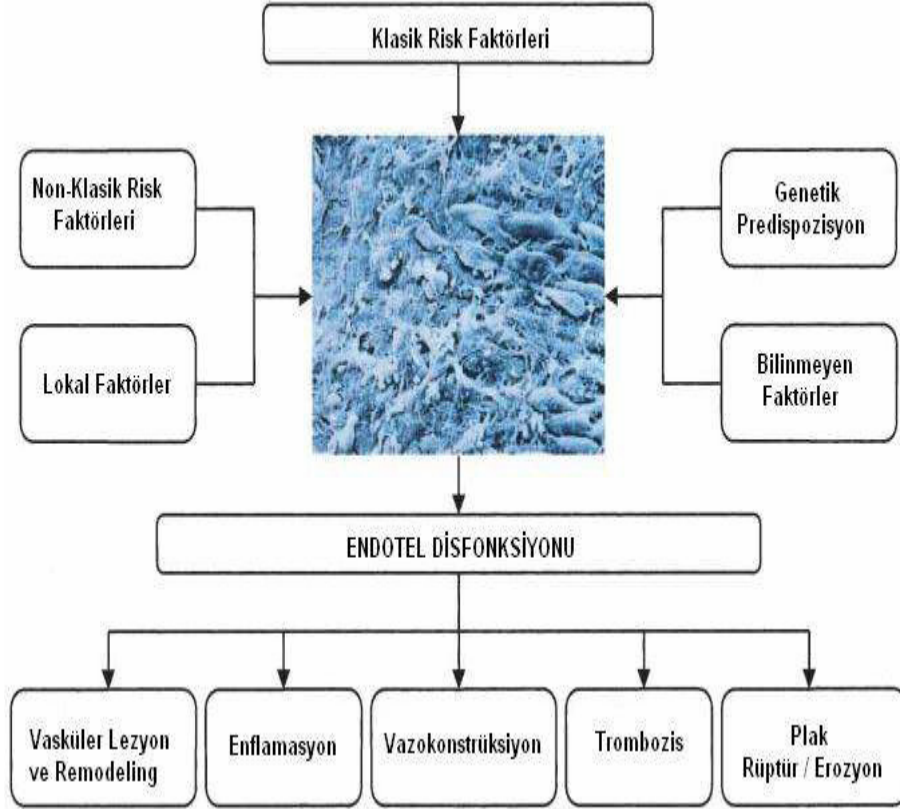
Bu yeni yöntemler aslında endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardial koroner arterlerle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda tüm arteriyel yatağı tuttuğu varsayımına dayanır (49). Endotel disfonksiyonunun sistemik doğası düşünüldüğünde periferik vasküler fonksiyonların koroner arterdekilerle paralellik gösterip göstermediği sorusu ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda, iki arter arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Bu sonuca göre endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiği kanıtlanmaktadır. Bu yeni yöntemler aslında endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardial koroner arterlerle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda tüm arteriyel yatağı tuttuğu varsayımına dayanır (49-51).

1.6.2. Endotelial Disfonksiyon ve Risk Faktörleri

Aterosklerozis ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile alakalı risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de alakalı olduğu bulunmuştur. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir (52). Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler (53).

Aterosklerozis ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile alakalı risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de alakalı olduğu bulunmuştur. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir (52). Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler. Aterosklerozis ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile alakalı risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de alakalı olduğu bulunmuştur (53).

Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir (52). Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler (53).



Şekil 1. Aterosklerozis gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin buluştuğu ortak nokta (54).

1.7. Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Yalnız arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin ateroskleroz yönünden incelenmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Yalnız arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe

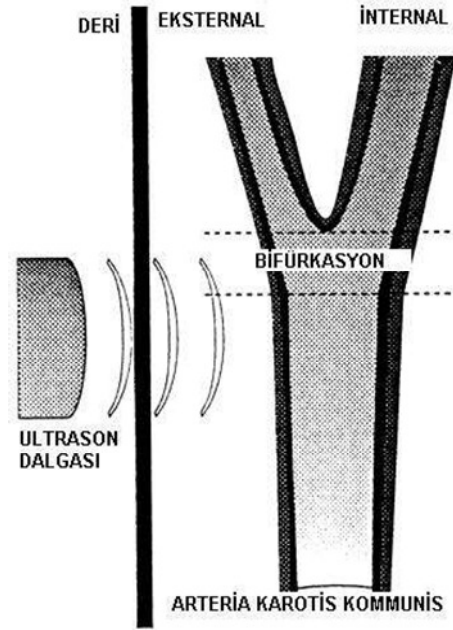
ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezosans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir (55).

İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri nedeniyle en sık kullanılan damarlardır.

B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir

Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır

Sağda intima media ölçümünün şematik görüntüsü



Şekil 2. İntima media kalınlık ölçümü (55)

Toplumda İMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01- 0,03 mm'lik artma olmaktadır (55-60).

Artmış İMK birçok kardiovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca karotis arter İMK, angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından alakalıdır (61). Bu yakın ilişkiden dolayı İMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

İntima media kalınlığı araştıran çalışmalarda ilk başlarda arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmişlerdir. Fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi operatör bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştır. Şu anda kabul gören

görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir (60). İMK kalınlığının ölçülmesinin, ateroskleroz ile ilgili birçok çalışmada kullanılmasına rağmen, gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtmıy yansıtmadığı hala tartışılmaktadır.

Ultrasonografik olarak intima ile media ayrılamaz ve İMK olarak her ikisinin toplam kalınlığı ölçülür. Aterosklerozun esas olarak intimayı etkilediği düşünöldüğünde, daha ayrıntılı incelemeye gerek vardır. Bots ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İMK ile “ankle-brachial index” bakılan alt ekstremitte arterlerinin aterosklerozu arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Daha başka yapılan çalışmalarda da karotis arter İMK ile periferik arterlerin aterosklerozu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (62-64).

Daha başka yapılan çalışmalardada karotis arter İMK ile periferik arterlerin aterosklerozu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (65-67). Ateroskleroz’un sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter aterosklerozu ile olması beklenmektedir.

Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalar prospektif veya kesitsel olarak yapılmış ve karotis arter İMK kalınlığı ile koroner kalp hastalığı bağı morbidite ve mortalite araştırılmıştır (68-69).

Bilgisayarlı Tomografi

Genel Çalışma Prensipleri

Bilgisayarlı Tomografinin (BT) ilk fikir babası Alan Cormack olup ilk klinik uygulamalar 1967 yılında Godsfrey Hounsfield tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk BT cihazında kesit görüntüsünün oluşumu için geçen süre 5 dakikayı geçmekteydi. Teknolojinin gelişimi ile çeşitli jenerasyonlarda BT cihazları üretilmiş olup 1980’lerin sonunda Kalender ve arkadaşları tarafından Spiral BT klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Spiral BT’de gantri rotasyon hızının artması ÇKBT’nin gelişiminde önemli bir faktör olmuştur. 1990’lı yıllarda ilk olarak 2 dedektörlü BT’ler kullanılmaya başlanmış olup takip eden yıllarda z-ekseninde daha fazla sayıda dedektör kullanıma girmiştir. ÇKBT ile z-eksenindeki çoklu dedektör sistemi; daha ince kesitlerle tek gantri rotasyonu boyunca daha fazla volümün taranabilmesine, hızlı ve kaliteli görüntülerin elde edilmesine yardımcı olmuştur.

Gelişen teknolojisi sayesinde ÇKBT, KAH için diagnostik amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. ÇKBT ile kalsiyum skorlama, BT anjiyografi ve ventriküler fonksiyon analizleri yapılabilmektedir. Koroner arter kalsiyum skorlama ile koroner arter hastalığı riski sınıflandırılabilir (70-74).

Kalsifikasyon; diş ve kemik gibi dokular için normal bir süreç iken, kan damarları, yumuşak doku, periartiküler alanlar, kalp ve diğer dokular için her zaman patolojiktir. Patolojik kalsifikasyonlar etiyojisine göre metastatik ve distrofik kalsifikasyon olmak üzere ikiye ayrılır. Metastatik kalsifikasyon sistemik kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olarak oluşurken distrofik kalsifikasyon ise kalsiyum-fosfor dengesizliği olmaksızın vasküler yapılar gibi dokularda oluşan kalsifikasyondur. Koroner arter kalsifikasyonu koroner ateroskleroz varlığının kesin olarak göstergesidir (4). Ancak kalsifikasyonun yokluğu plak varlığını kesin olarak dışlamaz. Ayrıca kalsifikasyon ile stenoz derecesi arasında korelasyon bulunmamaktadır. Elektron Beam Tomografi (EBT) ile kalsiyum skoru ve otopsi sonrası yapılan histopatolojik incelemenin karşılaştırıldığı çalışmada; toplam koroner arter plak yükü ile koroner arter kalsifikasyonu arasında güçlü bir lineer korelasyon saptanmıştır. Ancak toplam kalsiyum alanı toplam plak alanını gerçekte olduğundan daha az olarak tahmin etmektedir ve kalsifiye olan plakların yaklaşık beş katı sayıda kalsifiye olmayan plak bulunmaktadır (70-72).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Grubu

Fırat Üniversitesi Hastanesi Radyoloji kliniğinde Ocak 2010 - Kasım 2010 tarihleri arasında ÇKBT koroner anjiyografi çekilen toplam 75 tane olgu çalışmaya dahil edildi. Görüntü kalitesi optimal olmayan, stent veya bypass gibi koroner arter girişimi geçirmiş olgular çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olgular işlem hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Ayrıca çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylandı

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) koroner anjiyografi çekimleri 64 dedektörlü ÇKBT (Aquilion; Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) ile yapıldı. Olguların görüntüleri çalışma istasyonuna (VITAL, Vitrea 2, HP XW6400 Workstation, Amerika) yüklenerek koroner arter kalsiyum skoru hesaplandı. Koroner arter kalsiyum skorlaması, Agatston'un kalsiyum skorlamasına göre sınıflandırıldı (Tablo 1).

Tetkike başlanmadan önce çekim süresini kısaltmak ve hasta uyumunu sağlamak için gerekli bilgilendirmeler yapıldı. Gerekli olgulara nefes tutma egzersizleri yaptırıldı. Kalsiyum skorunu hesaplamak için kontrastsız görüntüler alındı. Çekim boyunca olgular monitorize edilerek kalp hızı ve EKG trase değişiklikleri dikkate alındı.

Tüm olgular Agatston'un kalsiyum skorlama sistemine göre üç gruba ayrıldı. 1. Grupda kalsiyum skoru sıfır olan 25 olgu normal grubu, 2. Grupta kalsiyum skoru 1-100 arası olan 25 olgu hafif koroner arter hastalığını, 3. Grupta ise kalsiyum skoru 101 ve üzeri olan orta ve şiddetli hastalık grubunu oluşturduk.

2.2. Koroner Arter Kalsiyum Skorlama

Kontrastsız ÇKBT ve EBT, koroner arter kalsifikasyonunu ölçümü için kullanılan primer noninvaziv tanı metodlarıdır. Her iki metodla koroner kalsiyum miktarını ölçmede Agatston, volüm ve kitle skoru gibi farklı skorlama algoritmaları geliştirilmiştir. Volüm skorlamada; milimetreküp içinde kalsiyum volümü hesaplanırken, kitle skorunda; milligram içinde kalsiyumun mutlak kütlesi hesaplanır. Agatston skorlamasına göre, birbirine komşu 2-3 pikselde, 1 mm²'den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 HU'dan fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır. İşaretlenen lezyonların alanı ve dansitesi cihaz yazılımı

tarafından otomatik olarak ölçülmektedir. Her kalsifiye lezyon için kalsiyum skoru, lezyon alanı ile lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skorunun çarpılması sonucu hesaplanmaktadır (73-74). Asemptomatik hastalarda Agatston skoruna göre total kalsiyum skorunun yorumlanması için kılavuz şema geliştirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Agaston'a göre kalsiyum skora

Kalsiyum Skoru	Plak Yüğü	Belirgin KAH ihtimali	Kardiyovasküler Risk	Öneriler
0	Saptanabilen plak yok	Çok düşük < %5	Çok düşük	Kaygıların giderilmesi ve primer koruma önlemlerinin tartışılması
1-10	Minimal Kalsifikasyon	Düşük ihtimal < %10	Düşük	Primer koruma önlemlerinin alınması
11-100	Hafif derecede kalsifikasyon	Minimal ya da hafif koroner arter darlığı	Orta	Risk faktör modifikasyonu, günlük ASA
101-400	Orta derecede kalsifikasyon	Nonobstruktif KAH olasılığı yüksek, anlamlı stenozun olduğu koroner arter hastalığı olabilir	Hafif yüksek	Risk faktör modifikasyonu, daha ileri risk sınıflaması için egzersiz testi yapılması
>400	Yaygın kalsifikasyon	Yüksek ihtimalle (>%90) en az 1 koroner arterde anlamlı darlık	Yüksek	Çok agresif risk faktör modifikasyonu, indüklenebilir iskemi açısından egzersiz ya da farmakolojik stres testi yapılması



Şekil 3. Kalsiyum skoru sıfır olan hastada sağ CCA İMK 0.5 mm ölçüldü.



Şekil 4. Kalsiyum skoru: 250 olan olgu Sağ CCA 1,01 mm ölçüldü.

2.3. İntima-media kalınlıklarının ölçümü

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi tetkiki tamamlanan olgulara daha sonra uygun zaman dilimlerinde bilateral ana karotis arter ve süperfisial femoral

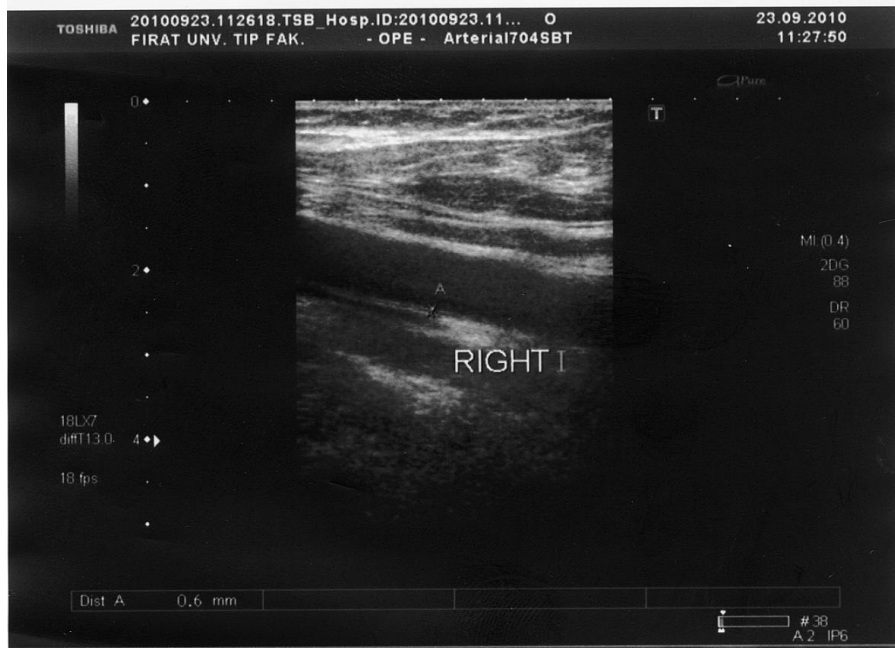
arterlerinden yüksek rezolüsyonlu B-Mode ultrasonografi cihazı Yaptığımız çalışmayı GE (General elektrik) LOGIQ7/LOGIQ7 Pro ultrasonda yaptık İntima-media kalınlıkları her bir hasta için ayrı ayrı ölçüldü. Her arterden birbirine yakın lokalizasyonlardan en az iki ölçüm alınarak ölçüm hataları minimize edilmeye ve duyarlılık artışı sağlanmaya çalışıldı. Çalışmaya başlamadan önce beş olgu üzerinde İMK'nın nereden ve nasıl ölçüleceği konusunda iki radyolog tarafından konsensus sağlandı. Bu amaçla İMK'nın ölçümü ile ilgili literatürler ışığında (61) ölçümün nasıl yapılacağı konusunda konsensus sağlandı ve tüm ölçümler aynı kişi tarafından gerçekleştirilerek bireysel ölçüm hataları azaltılmaya çalışıldı.



Şekil 5. Kalsiyum skoru 0 olan hastada normal sınırlarda İMK. Sol CCA İMK 0.5 mm ölçüldü.



Şekil 6. Kalsiyum skoru 210 olan hastada sağ CCA İMK 0.9 mm ölçülmüş olup İMK artmış olarak izlendi.



Şekil 7. Kalsiyum skoru 210 olan hastada sağ SFA İMK 0.6 mm ölçüldü.

2.4. İstatistiksel Analiz

Kalsiyum skorum indeksine göre ayrılan her üç grubun Ana karotis arter ve yüzeyel femoral arter İMK'ları kendi içinde karşılaştırıldı. SFA ve CCA'ların İMK'ları ile kalsiyum skor yükleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Verilerin istatistiksel analizi için One Way Anova ve T-test kullanıldı. Post Hoc test olarak Tukey HSD test kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kesikli değişkenler ise sayı veya yüzde (%) olarak verildi. İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15,00 for Windows programı kullanıldı.

3. BULGULAR

Koroner arter arter kalsiyum skoru (KAKS) 0 olan olgular (grup 1) ile KAKS 1-100 arasında olan olguların (grup 2) sağ ve sol ana karotis arterlerinin intima-media kalınlıklarının karşılaştırılmasında; grup 2 deki olguların İMK'lığı grup 1 den anlamlı olarak yüksek olarak bulundu.

Koroner arter arter kalsiyum skoru (KAKS) 0 olan olgular (grup 1) ile KAKS 101 ve üzeri olan olguların (grup 3) sağ ve sol ana karotis arterlerinin intima-media kalınlıklarının karşılaştırılmasında; grup 3 deki olguların İMK'lığı grup 1 den anlamlı olarak yüksek olarak bulundu.

Koroner arter arter kalsiyum skoru (KAKS) 1-100 arası olan olgular (grup 2) ile KAKS 101 ve üzeri olan olguların (grup 3) sağ ve sol ana karotis arterlerinin intima-media kalınlıklarının karşılaştırılmasında; grup 3 deki olguların İMK'lığı grup 2 den istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Sağ ve sol ana karotid arterlerin milimetre cinsinden ortalama intima-media kalınlıkları ve standart sapma değerleri

Grup	Olgu Sayısı	Sağ CCA İMK	P değeri	Sol CCA İMK	P değeri
Grup 1	25	0.51 ± 0.03	0.00	0.49 ± 0.02	0.00
Grup 2	25	0.71 ± 0.03	0.00	0.68 ± 0.02	0.00
Grup 3	25	0.90 ± 0.02	0.00	0.84 ± 0.02	0.00

Grup 1. Kalsiyum skor indeksi sıfır olan olgu grubu

Grup 2. Kalsiyum skor indeksi 1-100 olan olgu grubu

Grup 3. Kalsiyum skor indeksi 101 ve üzeri olan olgu grubu

Süperfişiyal femoral arter Koroner arter kalsiyum skoru (KAKS) 0 olan olgular (grup 1) ile KAKS 1-100 arasında olan olguların (grup 2) sağ ve sol Süperfişiyal femoral arterlerinin intima-media kalınlıklarının karşılaştırılmasında; grup 2 deki olguların İMK'lığı grup 1 den anlamlı olarak yüksek olarak bulundu.

Süperfişiyal femoral arter Koroner arter kalsiyum skoru (KAKS) 0 olan olgular (grup 1) ile KAKS 101 ve üzeri olan olguların (grup 3) sağ ve sol Süperfişiyal femoral arterlerinin intima-media kalınlıklarının karşılaştırılmasında; grup 3 deki olguların İMK'lığı grup 1 den anlamlı olarak yüksek olarak bulundu.

Süperfisyal femoral arter Koroner arter kalsiyum skoru (KAKS) 1-100 arasında olan olgular (grup 2) ile KAKS'sı 100 ün üzerinde olan olguların (grup 3) sağ ve sol Süperfisyal femoral arterlerinin intima-media kalınlıklarının karşılaştırılmasında; grup 3 deki olguların İMK'lığı grup 1 den anlamlı olarak yüksek olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Sağ ve sol süperfisyal femoral arterlerin milimetre cinsinden ortalama intima-media kalınlıkları ve standart sapma değerleri

Grup	Olgu Sayısı	Sağ SFA İMK	P değeri	Sol SFA İMK	P değeri
Grup 1	25	0.35 ± 0.01	0.01	0.37 ± 0.02	0.02
Grup 2	25	0.45 ± 0.02	0.01	0.45 ± 0.02	0.01
Grup 3	25	0.55 ± 0.02	0.00	0.57 ± 0.02	0.02

Grup 1. Kalsiyum skor indeksi sıfır olan olgu grubu

Grup 2. Kalsiyum skor indeksi 1-100 olan olgu grubu

Grup 3. Kalsiyum skor indeksi 101 ve üzeri olan olgu grubu

4. TARTIŞMA

Dünya genelinde KAH'ın mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. KAH, gelişmiş ülkelerde bulunan en önemli halk sağlığı problemi olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde ise son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır.

Ateroskleroz'un sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter aterosklerozu ile olması beklenmektedir. Aynı şekilde ateroskleroz ile brakial arter intima media kalınlığı ile framingham risk skorlaması arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde brakial arter intima media kalınlığı ile karotid arter intima media kalınlığı arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptanmıştır

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Yalnız arteryal duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar.

Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yükünlüğünün incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır.

Karotid arter İMK ölçümü birçok klinik ve radyolojik çalışmada arteriosklerozun göstergesi olarak kabul edilerek kullanıma girmiş olan bir yöntemdir (75).

Ülkemizde yapılan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasında; ülkemizdeki tüm ölümlerin %45'inin kalp damar hastalıklarından, %36'sının kalp hastalıklarından, %32'sinin ise koroner kalp hastalığından kaynaklandığı görülmektedir (76).

Yapılan çalışmalarda koroner risk faktörlerinin ateroskleroz gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

KAH için risk faktörlerinin araştırılması yeni bir konu olmamasına rağmen, günümüzde de güncelliğini korumakta ve ilgi odağı olmayı sürdürmektedir.

Bu yönde yapılan çalışmalar sonucu birçok yeni risk faktörü tespit edilmiştir.

Karotid intima media kalınlık artışı birçok faktöre bağlı gelişmektedir.

Obezite, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, stres, cinsiyet, bölgeler arasındaki farklar vs. gibi birçok faktöre bağlıdır.

Bu faktörlerden bazılarında olan ülkemizde coğrafi bölgeler arasında yemek kültürü dolayısı ile diyet içeriğindeki değişiklik göstermektedir.

Bunlardan iç Anadolu yöresinde diyet içeriğinde buğday ürünleri ve yüksek karbonhidratlı içerikli besinler ile koyun eti önemli bir yer tutar. Akdeniz bölgesinde ise sebze kültürü ve daha önemlisi zeytinyağı kullanımı ön plandadır. Akdeniz bölgesinin bu diyet özellikleri Akdeniz bölgesinde yaşayan gençlerin karotis intima mediya kalınlıklarının diğer bölgeler göre anlamlı derecede düşük olmasını açıklayabilir.

Marmara ve Trakya bölgesinde ise diyet içeriğinde buğday ürünleri, pirinç, koyun eti ve et ürünleri ile yoğurt ve peynir gibi yağlı süt ürünleri kullanımı ön plana çıkmaktadır. Ayrıca Marmara Bölgesi sanayileşmenin en fazla olduğu, modern ve kentsel yaşam tarzının yerleştiiği ve dolayısı ile de “fast food” olarak bilinen hızlı yemek kültürünün öne çıktiiği bir bölgemizdir. Aterosklerotik risk faktörlerine zemin hazırlayan bütün bu özellikleri ile de Marmara bölgesinde yaşayan gençlerin karotis intima mediya kalınlıklarının diğer bölgelere göre daha yüksek çıkması şaşırtıcı olmayacaktır.(77)

Doymuş ve trans yağ alımının arttığı, karbonhidrat tüketiminin arttığı, obezitenin ve fiziksel aktivitenin azaldığı gelişmiş modern toplumlarda erişkin kalp damar hastalıklarının başlangıcı hayatın erken yaşlarında olmaktadır . Gençlerde ve erişkinlerde yapılacak daha geniş çaplı bir çalışmada aterosklerotik risk faktörleri ve karotis ölçümleri ile beslenme alışkanlıkları ve öğeleri belirlenerek olumsuz ve değiştirilebilir faktörler daha çocukluktan itibaren değiştirilebilir(78).

Çalışma popülasyonumuzda bölgelere göre sigara kullanımını incelediğimizde ise Akdeniz Bölgesinde yaşayan gençlerde sigara kullanımını %22 ile en düşük oranda olup karotis intima ölçümlerinin düşük çıkmasında rol oynayan faktörlerden birisi olabilir.

Yapılan çalışmalarda IMT'nın kırsalda yaşayanlarda şehirde yaşayanlara göre anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edilmiştir.. Bu bulgunun bilinen

aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu değişikliklerin özellikle şehirlileşmenin yol açtığı çevresel etmenlerden kaynaklanabileceğini ileri sürülmüştür. LDL'nin daha kolay okside olabilmesi, yeşil çay ve benzeri antioksidanlardan mahrum kalma, sebzelerin fitoestrogenlerin koruyuculuğundan yoksun olmak, balık tüketiminde azalma ve doymuş yağdan zengin beslenmenin özellikle şehirlilerdeki İMT artışı ile ilişkili olabileceği tezleri ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar Marmara bölgesindeki gençlerde artmış HDL düzeyine rağmen İMT kalınlığındaki artışı açıklayabilecek özelliktedir.(79)

Ülkemizde; karotis intima mediya kalınlığı Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayan gençlerde anlamlı derecede düşük tespit edilirken Marmara ve İç Anadolu bölgesinde yaşayanlarda anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu değişikliklere içinde yaşanan coğrafik bölgeden kaynaklanan kültürel ve yaşam tarzı farklılıklarının, beslenme alışkanlığı ve diyet içeriğindeki farklılıkların yol açtığı ileri sürülebilir.

Bulunan bu önemli sonuçlarından birisi aterosklerozun erken bir belirtici olan karotis intima mediya kalınlığının daha 20'li yaşlardan itibaren bireyler arasında farklılık sergilediğinin tespit edilmesidir. Diğer önemli bir sonuç ise bireyler arasındaki bu farklılıkların bireylerin yaşadığı coğrafik bölgeler ile ilişkili olmasıdır. Bu farklılığa yol açan coğrafik özelliklerin tespit edilmesi için epidemiyolojik çalışmalar planlanabilir (80)

Kadınlar ve erkekler arasında yapılan karşılaştırmada; Kadınlarda hastalığın uzun süre damar duvarında lokalize kaldığı ve lümen geç dönemde ilerlediği göz önüne alınırsa intima media ölçümünün kadınlarda vasküler riski belirlemede oldukça değerli olabileceği düşünülebilir. Örneğin karotis arterde intima-media kalınlığının artmasının kadınlarda erkeklere oranla daha iyi bir risk belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Koroner kalsiyum skorunun da kadınlarda vasküler riski belirlemede önemli bir yeri vardır. Kalsiyum skoru 300'den fazla olan kadınların KV hastalığı olmakla eş değer bir risk taşıdığı gösterilmiştir.(81)

Yapılan bu bilimsel çalışmalarda şehirde yaşayan gençlerde karotis intima media kalınlıkları kırsalda yaşayan gençlere göre anlamlı derecede artmıştır. Gençlerin yaşam çevrelerinden kaynaklanabilecek diyet içeriği, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve psikolojik stres düzeylerindeki farklılıklar

aterosklerozla ilişkili olan İMT deki değişikliğe yol açabilir.

Biz de hastanemizde en az 2 bölgeden karotis ve süperfisial femoral arterden ölçüm yaptık.

Karotid US incelemesinde hasta sırtüstü yatar durumda, baş hiperekstansiyonda, boyun nötral ya da değerlendirilen tarafın tersine 30-45° açı verilmiş şekilde yaptık. İncelemede yüksek çözünürlüklü, lineer dizilimli (5-12 MHz genişband) prob kullanıldı.

Her bir olgunun sağ ve sol AKA ultrasonografi görüntüleri, longitudinal planda, proksimalde servikal bölge alt 1/3 düzeyinde, distalde ise karotid bulbusun 1 cm kaudali düzeyinde, noktadan ölçüm yaptık ve ortalama değerlerini aldık.

Biz ölçümlerimizi manuel olarak yaptık. Her bir olgunun sağ ve sol AKA ultrasonografi görüntüleri, longitudinal planda, proksimalde servikal bölge alt 1/3 düzeyinde, distalde ise karotid bulbusun 1 cm kaudali düzeyinde, noktadan ölçüm yaptık ve ortalama değerlerini aldık. Karotid İMK artışı aterosklerozun en erken morfolojik bulgusu olarak kabul edilmektedir. İMK ölçümü tam longitudinal planda ön ve arka duvarın bir arada görüldüğü, arka duvarda intimaya ait lümenle aradaki hiperekojen yansıma ile media tabakasının derinindeki media-adventisya tarafından oluşturulan hiperekojen yansıma arasından yapılmaktadır.

Karotid İMK normalde 0.8 mm'den küçük olmalıdır. Bu değer aşılması durumunda kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskinin arttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. İMK'nın 1.0 mm'yi aşmış olması kesin patolojik olarak kabul edilmektedir.

Biz çalışmamıza 75 hasta dahil ettik. Hastaları kalsiyum skorlarına göre karotis sağ 3, sol 3, süperfisial femoral arter sağ 3, sol 3 grup olmak üzere toplam 12 gruba ayırdık. Ayırdığımız 12 grubu kendi aralarında intima media kalınlıklarını karşılıklı olarak karşılaştırdık. Karşılaştırdığımız 12 sonuçtan tamamı yani 12 tanesi anlamlı bulunmuştur. Birçok klinik çalışmada karotis ve süperfisial arter İMK artışı ateroskleroz için gösterge olarak kabul edilmiştir (5,9,62,63,64). İMK artışı koroner arterleri de içine alan generalize aterosklerotik sürecin bir göstergesidir. Bu bulgular daha önceki birçok çalışmanın bulguları ile uyumludur. Megnien ve ark.'nın (64) yaptığı çalışmada femoral arterlerin intima medial kalınlığının koroner arterlerdeki

kalsifikasyon ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bizde çalışmamızda benzer sonucu elde ettik. Yapılan çalışmalarda Framingham risk skoru (FRS) yüksek olan hastalarda intima kalınlığı ve subklinik ateroskleroz riski yüksek bulundu (82). Bizde Çalışmamızda Koroner arter kalsiyum skoru yüksek olan hastalarda karotis arterde ve süperfisial arterlerde intima media kalınlığını anlamlı derecede fazla olduğunu bulduk.

Sonuç olarak; karotis arter ve süperfisial femoral arter İMK ile koroner arter kalsiyum skor indeksi arasında anlamlı ilişki saptadık. Bu bulgular literatürde yayınlanmış birçok çalışma ile paralellik göstermektedir. Bu bilgiler ışığında koroner arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalıkların erken teşhisinde kolay uygulanabilir bir yöntem olan B-mode ultrason ile intima medial kalınlık ölçümünün kullanılabilceği kanaatindeyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997; 28: 665-671.
2. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
3. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt P, Lee PN, Keil U. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICAProject Augsburg) *Klin Wochenschr* 1988; 66: 58-65.4.
4. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation* 1990; 82: 1230-1242.
5. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992; 23: 1752-1760.
6. Megnien JL, Sene V, Jeannin S, Hernigou A, Plainfosse MC, Merli I, et al. Coronary calcification and its relation to extracoronary atherosclerosis in asymptomatic hypercholesterolemic men. *Circulation* 1992; 85: 1799-1807.
7. Bruckert E, Giral P, Salloum J, Kahn JF, Dairou F, Truffert J, et al. Carotid stenosis is a powerful predictor of a positive exercise electrocardiogram in a large hyperlipidemic population. *Atherosclerosis* 1992; 92: 105-114.
8. Nishino M, Sueyoshi K, Yasuno M, Yamada Y, Abe H, Hori M, Kamada T. Risk factors for carotid atherosclerosis and silent cerebral infarction in patients with coronary heart disease. *Angiology* 1993; 44: 432-440.
9. Sary HC: Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of young adults. *Arteriosclerosis*.1989;3:471-78.
10. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236: 567-573.

11. Tsukada T, Sowinski KM. The clinical pharmacist as principal investigator: a commentary from the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2000; 20: 599-608.
12. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631-638.
13. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 27: 373-376.
14. GVR Born, CJ Schwartz (Editors) *Vascular Endothelium: Physiology, Pathology and Therapeutic Opportunities*. 1st ed, Stuttgart: Schattauer, 1977: 205-217.
15. Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest* 1997; 100: 2793-2799.
16. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 23: 71-74.
17. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;15: 27-32.
18. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, Batthyány C. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem* 2002; 383: 547-552.
19. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002;105: 2107-2111.
20. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;17: 1955-1960.
21. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 21: 8880-8885.
22. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 21;95(15):8880-8885.

23. Campbell WB, Harder DR. Endothelium-derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ Res* 1999; 5: 484-488.
24. Zygmunt PM, Plane F, Paulsson M, Garland CJ, Högestätt ED. Interactions between endothelium-derived relaxing factors in the rat hepatic artery: focus on regulation of EDHF. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 992-1000.
25. Nagao T, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium-dependent relaxations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 1:1-6.
26. Miura H, Liu Y, Gutterman DD. Human coronary arteriolar dilation to bradykinin depends on membrane hyperpolarization: contribution of nitric oxide and Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Circulation* 1999; 22: 3132-3138.
27. Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, Owada MK, Nakaike R, Fukumoto Y, et al. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium-dependent relaxations in rat mesenteric circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 703-711.
28. Medhora M, Narayanan J, Harder D, Maier KG. Identifying endothelium-derived hyperpolarizing factor: recent approaches to assay the role of epoxyeicosatrienoic acids. *Jpn J Pharmacol* 2001; 86: 369-375.
29. Rosolowsky M, Campbell WB. Synthesis of hydroxyeicosatetraenoic (HETEs) and epoxyeicosatrienoic acids (EETs) by cultured bovine coronary artery endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1996; 19: 267-277.
30. Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K, et al. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. *J Clin Invest* 2000; 106: 1521-1530.
31. Duffy SJ, New G, Tran BT, Harper RW, Meredith IT. Relative contribution of vasodilator prostanoic acid and NO to metabolic vasodilatation in the human forearm. *Am J Physiol* 1990; 276: 663-670.
32. Dai XZ, Bache RJ. Effect of indomethacin on coronary blood flow during graded treadmill exercise in the dog. *Am J Physiol* 1984; 246: 246-247.

33. Edlund A, Berglund B, Van Dorne D, Kaijser L, Nowak J, Patrono C, et al. Coronary flow regulation in patients with ischemic heart disease: release of purines and prostacyclin and the effect of inhibitors of prostaglandin formation. *Circulation* 1985; 71: 1113-1120.
34. FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 1984; 310: 1065-1068.
35. Duffy SJ, New G, Tran BT, Harper RW, Meredith IT. Relative contribution of vasodilator prostanoids and NO to metabolic vasodilation in the human forearm. *Am J Physiol*. 1999;276(2 Pt 2)
36. Ortega Mateo A, De Artiñano AA. Highlights on endothelins: a review. *Pharmacol Res* 1997; 36: 339-351.
37. Best PJ, McKenna CJ, Hasdai D, Holmes DR Jr, Lerman A. Chronic endothelin receptor antagonism preserves coronary endothelial function in experimental hypercholesterolemia. *Circulation* 1999; 99: 1747-1752.
38. Zouki C, Baron C, Fournier A, Filep JG. Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells: role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 969-979.
39. Esposti F, Signorini MG, Ferrario M, Magenes G. Self-similarity behavior characterization of fetal heart rate signal in healthy and intrauterine growth retarded fetuses. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1: 6157-6160.
40. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360-1369.
41. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-3561.
42. Marcum JA, Rosenberg RD. Anticoagulant active heparin-like molecules from vascular tissue. *Biochemistry* 1984; 23: 1730-1737.
43. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Clinical Cardiology: New Frontiers*. 2002; 1105:1135.
44. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.

45. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 111-161.
46. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992; 86: 12-19.
47. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631-638.
48. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 23: 1046-1051.
49. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrang D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 71-74.
50. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 1235-1241.
51. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1535-1539.
52. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-844.
53. Tomasian D, Keaney JF, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 426-435.
54. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1275.
55. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med* 1989; 86: 33-36.
56. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med* 1994; 236: 575-580.
57. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-40.

58. Crouse JR 3rd, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, et al. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II) *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-459.
59. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Victor A, et al. Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. *Stroke* 2002; 33: 2581-2586.
60. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, Fish RD, Zebede J, Mudge GH, et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest*. 1989; 83: 1946-1952.
61. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236: 567-573.
62. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1885-1891.
63. Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med* 1994; 236: 561-566.
64. Megnien JL, Simon A, Gariépy J, Denarie N, Cocaul M, Linhart A et al. Preclinical changes of extracoronary arterial structures as indicators of coronary atherosclerosis in men. *J Hypertens* 1998; 16: 157-163.
65. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1885-1891.
66. Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med*. 1994;236:561-566.
67. Joensuu T, Salonen R, Winblad I, Korpela H, Salonen JT. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:79-84.
68. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis*. 1990;81:33-40.
69. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW et al. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol*. 1995; 75:455-459.

70. Anand DV, Lim E, Darko D, Bassett P, Hopkins D, Lipkin D, et al. Determinants of progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2218-2225.
71. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995 15; 92: 2157-2162.
72. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodelling. *Circulation* 2002; 105: 297-303.
73. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-832.
74. Rumberger JA, Brundage BB, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 243-252.
75. Elisaf M. The treatment of coronary heart disease: an update. part 1: an overview of the risk factors for cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 18-26.
76. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, ve ark. On Yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 8-9..
77. Aparcı M, Arslan Z, Kardeşoğlu E, Büyükkaya E, Yiğiner Ö, Çelik T at al. [Variability of Carotid Intima Media Thickness in Youth According to the Geographic Region]. *TAF Prev Med Bull.* 2009; 8(2): 119-124. Turkish.
78. Dr. Zekeriya ARSLAN, Dr. Mustafa APARCI, Dr. Ejder KARDEŞOĞLU, Dr. Eyüp BÜYÜKKAYA, Dr. Ömer YİĞİNER, Dr. Turgay ÇELİK at al. Effects of Dietary Habits on Atherosclerotic Risk Factors at Youth *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009; 21(2): 203-10.
79. Dr. Mehmet Yazıcı, Dr. Altan Onat, Dr. Gülay Hergenç, Dr. Ali Metin Esen, Dr. Günay Can, Dr. Hüseyin Uyarel Association of serum albumin levels with traditional risk factors and insulin resistance among Turkish adults *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35:13-20.
80. Cook NC, Samman S. Flavonoids-chemistry,metabolism, cardioprotective effects and dietary sources. *J Nutr Biochem* 1996; 7: 66–76.

81.Kritchevsky SB, Shimakawa T, Tell GS, Dennis B,Carpenter M, Eckfeldt JH et al. Dietary antioxidants and carotid artery wall thickness: the ARIC study. *Circulation*. 1995; 92: 2142–2150.

82.Khalil Y, Mukete B, Durkin MJ, Coccia J, Matsumura ME. A comparison of assessment of coronary calcium vs carotid intima media thickness for determination of vascular age and adjustment of the Framingham Risk Score. *Prev Cardiol* 2010 Summer;13 (3): 117-21.

83.Piero O.Bonetti Endothelial Dysfunction A Marker of Atherosclerotic Risk ; *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-175.

6. ÖZGEÇMİŞ

25.12.1974'de Elazığ'da doğdum. İlk-orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1993 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden tıp eğitimine başladım. 2000 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 02.06.2006 tarihinde Fırat Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.