



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Eğitim Görevlisi : Uzm. Dr. Hayri POLAT

**KRONİK İSKEMİK KALP HASTALIĞI ÖNTANISIYLA
ÇOK KESİTLİ BT İLE KORONER ARTER
GÖRÜNTÜLEMESİ YAPILAN HASTALARIN KORONER
ARTER KALSİYUM SKORU İLE SERUM GGT, KALSİYUM
VE FOSFOR DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İlkay GÜLTÜRK

**İç Hastalıkları Kliniği
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Uzm. Dr. Hayri POLAT**

İSTANBUL - 2015

ÖNSÖZ

Öncelikle uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği geçen, karşılaştığım her sorunda yardım alabileceğim, danışabileceğim ve gerekli tıbbi materyalleri temin edebileceğim fevkalade bir ortam yaratan, bir baba şefkati ile bize yaklaşan değerli hocalarım Sayın Uzm. Dr. Mecdi Hikmet ERGÜNEY'e ve Sayın Uzm. Dr. Hayri POLAT'a,

İhtisasım sırasında klinik deneyim ve tecrübeleri ile desteklerini esirgemeyen ve bizleri evlatları gibi gören değerli hocalarımız Sayın Uzm. Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Füsun ERDENEN'e, Sayın Doç. Dr. Esmâ ALTUNOĞLU'na, Sayın Uzm. Dr. Emin PİŞKİNPASA'ya, Sayın Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na, Sayın Uzm. Dr. Ender ÜLGEN'e,

Rotasyonlarım süresince yetişmemde katkıları olan Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Muzaffer FİNCANCI'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma, dahiliye servisinin tüm hemşire ve personellerine,

Bir parçası olduğundan gurur duyduğum hastanemizin fizik koşullarının düzeltilmesi ve daha kaliteli hizmet ve eğitim vermesi için çalışan hastane başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Özgür YİĞİT'e,

Yetişmemde büyük katkıları olan sevgili aileme, asistanlığım süresince sabır ve özveri gösteren her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim sevgili eşim Didem GÜLTÜRK'e,

İçten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. İlkay GÜLTÜRK
İstanbul 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
GRAFİK LİSTESİ	Error! Bookmark not defined.
ÖZET	viii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK İSKEMİK KALP HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Klinik Göstergeler	4
2.1.3.1. Kararlı Anjina Pektoris	4
2.1.3.2. Vazospastik Anjina.....	5
2.1.3.3. Sessiz İskemi.....	5
2.1.3.4. Kardiyak Sendrom X	5
2.1.4. Etiyoloji	5
2.1.5. Patogenez.....	7
2.1.6. Kronik İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörler	9
2.1.7. Kronik İskemik Kalp Hastalığı Tanı Yöntemleri.....	10
2.1.7.1. Girişimsel Olmayan Tanı Yöntemleri	11
2.1.7.1.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	11
2.1.7.1.2. Elektrokardiyografi.....	11
2.1.7.1.3. Egzersiz Stres Testi	12
2.1.7.1.4. Holter EKG	12

2.1.7.1.5.	Ekokardiyografi.....	12
2.1.7.1.6.	Nükleer Görüntüleme Testleri.....	13
2.1.7.1.7.	Magnetik Rezonans ile Görüntüleme	14
2.1.7.1.8.	Bilgisayarlı Tomografi-Elektron Işınlı Tomografi (EBT)	14
2.1.7.2.	Girişimsel Tanı Yöntemleri	15
2.1.7.2.1.	Koroner Anjiyografi	15
2.1.7.2.2.	İntravasküler Ultrasonografi	16
2.1.7.2.3.	İntrakoroner Anjiyoskopi.....	17
2.1.7.2.4.	Fraksiyonel Akım Rezervi (FFR).....	17
2.1.8.	Kronik İskemik Kalp Hastalığında Tedavi	18
2.1.8.1.	Kronik İskemik Kalp Hastalığında Farmakolojik Olmayan Tedavi.....	18
2.1.8.2.	Kronik İskemik Kalp Hastalığında Farmakolojik Tedavi.....	18
2.1.8.2.1.	Aspirin	18
2.1.8.2.2.	Klopidogrel	19
2.1.8.2.3.	Beta Blokerler	20
2.1.8.2.4.	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri.....	20
2.1.8.2.5.	Statinler	21
2.1.8.2.6.	Kalsiyum Kanal Blokerleri	22
2.1.8.2.7.	Nitratlar	22
2.1.8.2.8.	Diğer Tedaviler.....	23
2.1.8.3.	Miyokart Revaskülarizasyonu.....	23
2.1.8.3.1.	Koroner Arter Baypas Cerrahisi.....	24
2.1.8.3.2.	Perkutan Koroner Girişim.....	25
2.2.	KALSİYUM VE FOSFOR METABOLİZMASI.....	26
2.3.	VASKÜLER KALSİFİKASYON.....	38
2.4.	GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ.....	42
2.5.	ÇKBT İLE KORONER ARTERLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KALSİYUM SKORU	45
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	49
4.	BULGULAR.....	51
5.	TARTIŞMA.....	57
6.	SONUÇ	64
7.	KAYNAKLAR	67

KISALTMALAR

- ACC/AHA** : American Heart Association (Amerikan Kalp Cemiyeti)
ACEİ : Angiotensin Converting Enzyme İnhibitors
(Anjiyotensin Donusturucu Enzim İnhibitorleri)
ADP : Adenozin difosfat
Apo : Apolipoprotein
ASA : Asetil salisilik asit
ATP : Adenozin trifosfat
CACS : Coronary Artery Calcium Score (Koroner Arter Kalsiyum Skoru)
ÇKBT : çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DKB : Diyastolik kan basıncı
DM : Diabetes Mellitus
EBT : Elektron Işınlı Tomografi
EDRF : Endothelium Derivated Relaxing Faktor
(Endotel kaynaklı gevşetici faktor)
EDTA : Etyhlenediaminetetraacetic acid
- EKG** : Elektrokardiyografi
ESC : European Society of Cardiology (Avrupa Kalp Cemiyeti)
FDA : Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlac Dairesi)
GP : Glikoprotein
HDL : High Density Lipoprotein (Yuksek dansiteli lipoprotein)
hs-CRP : Yüksek duyarlı C-reaktif protein
HT : Hipertansiyon
İKH : İskemik kalp hastalığı
İL : İnterlokın
- KABG** : Koroner arter baypas grefti
KAG : Koroner anjiyografi
KAH : Koroner arter hastalığı
KAP : Kararlı anjina pektoris
KİKH : Kronik iskemik kalp hastalığı
KKB : Kalsiyum kanal blokeri
KORG : Koroner Olay Risk Grubu
KVH : Kardiyovaskuler hastalık
LAD : Left Anterior Descending Artery (Sol Ön İnen Arter)
LDL : Low Density Lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
Lp : Lipoprotein
ME : Miyokart enfarktusu
MPS : Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi
MPV : Mean platalet volume (Ortalama trombosit hacmi)
- MRG** : Manyetik Rezonans Görüntüleme
NB : Nabız basıncı
PAH : Periferik Arter Hastalığı

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi
PKG : Perkutan koroner girisim
SKB : Sistolik kan basıncı
SPECT : Tek foton emisyonu tomografisi
SV : Sol ventrikul
TxA2 : Tromboksan A2
VKI : Vucut kitle indeksi
WHO : World Health Organization (Dunya sağlık Orgutu)



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Kararlı Anjina Pectorisli Hastalarda Tanısal Amaçlı KAG Endikasyonları ...	16
Tablo 2: Yaş ve cinsiyete göre risk tayini	50
Tablo 3: Tüm bulgular	51
Tablo 4: Koroner olay riski-1	53
Tablo 5: Koroner olay riski-2	53
Tablo 6: Koroner arter kalsiyum skorunu belirleyen faktörler	56

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: İntravasküler ultrasonografi.....	17
Şekil 2: PTH' un Ca ²⁺ metabolizması üzerine olan etkisinin diagramatik ifadesi.....	29
Şekil 3: Vasküler Kalsifikasyon Tipleri;.....	40
Şekil 4: Vasküler kalsifikasyonun oluşumunda rol oynadığı düşünülen teoriler (125). .40	40
Şekil 5: CKBT ile miyokard ve koroner arterlerin görüntülenmesi	46
Şekil 6: Sağ koroner arterde değişik oranlarda stenoza sebep olan multipl yumuşak ve kalsifik plaklar görülüyor.....	47
Şekil 7: Koroner olay riski dağılımına göre hastalar-1.....	52
Şekil 8: Koroner olay riski dağılımına göre hastalar-2.....	52
Şekil 9: Yaşa göre koroner olay riski	54
Şekil 10: GGT düzeylerine göre koroner olay riski	54
Şekil 11: Fosfor düzeylerine göre koroner olay riski	55
Şekil 12: CaxP düzeylerine göre koroner olay riski	55

ÖZET

Giriş: İskemik kalp hastalığı, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir. Koroner arter duvarında oluşan kalsifikasyon, koroner aterosklerozun kesin bir göstergesidir. Koroner arterlerdeki kalsiyum skoru herhangi bir kardiyak hadise gelişmeden, ÇKBT ile tespit edilmektedir. GGT, glutatyon metabolizması ile ilişkili olarak oksidatif stres için bir biyomarker ve LDL kolesterol oksidasyonu ile sonuçlanan biyokimyasal sürece indirek katkısıyla proaterojenik bir marker olarak göze çarpmaktadır. Serum inorganik fosfor düzeylerinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren uzun dönem takipli çalışmalar ortaya konmuştur.

Amaç: Bu çalışmanın amacı koroner arterlerdeki kalsiyum skoru ve buna bağlı olarak öngörülen koroner arter hastalık riski ile GGT, kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif çalışmaya hastanemizde kronik iskemik kalp hastalığı ön tanısı ile polikliniklerimizden laboratuvar tetkikleri ÇKBT istemi 190 hasta alındı. Ciddi sistemik hastalık, hepatobiliyer hastalık, alkol kullanımı, kronik metabolik kemik hastalığı, paratiroid hastalığı ve GFR 'si < 60 ml/dk olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Radyoloji arşivi ve veri sisteminden hastaların ÇKBT raporları, klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri edinildi. Hastalar koroner arter kalsiyum skorlarının yaşa ve cinse göre değerlendirilmesi ile tespit edilen koroner hadise riskine göre düşük (105), orta (45) ve yüksek (40) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların GGT, kalsiyum ve fosfor değerlerinin mevcut üç grup arasındaki korelasyonu incelendi. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Yapılan çalışmada koroner arter kalsiyum skoru ve bu skora göre belirlenen koroner hadise risk gruplarının, serum GGT ve fosfor değerleri ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Serum kalsiyum düzeyi ile yapılan değerlendirmede ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda koroner arter hastalığını ön görmede bağımsız risk faktörü olarak görülen GGT ve fosfor düzeylerinin koroner arterlerdeki aterosklerozun göstergesi olan koroner arter kalsiyum skoru ile ilişkisi istatistiksel anlamlı olarak gösterilmiştir. Serum kalsiyum düzeyi ile koroner arter kalsiyum skoru arasında bağlantı gösterilememiştir. Yaptığımız çalışma geriye dönük dosya taraması şeklinde olduğundan kalsiyum düzeyini etkileyecek ilaç kullanım öyküleri ve ek hastalıkları yönünden gerekli bilgiler toplanamamıştır. Çalışmamız aynı zamanda yüksek riskli popülasyonlarda, hastaların risk açısından sınıflandırılmasına yardımcı olmak, agresif tedavi yaklaşımları geliştirerek gelecekteki istenmeyen kardiyak ölümleri önlemek amacıyla GGT ve fosfor düzeyleri için yeni referans değerleri belirlenmesi gerekliliğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, koroner arter kalsiyum skoru, GGT, fosfor, kalsiyum, ÇKBT

SUMMARY

Introduction: Coronary artery disease is the leading cause of mortality and morbidity in our country and all over the world. Coronary artery calcification occurs in the wall, is a sure indicator of coronary atherosclerosis. The calcium score of the coronary artery without developing any cardiac events, may be detected by MDCT. Gamma-glutamyltransferase (GGT) may be considered a biomarker for oxidative stress associated with glutathione metabolism and possibly a proatherogenic marker because of its indirect relationship in the biochemical steps to low-density lipoprotein cholesterol oxidation. Serum inorganic phosphorus (P) level is also suggested an independent risk factor for cardiac events and mortality in the long term.

Objective: The aim of this study is to evaluate the association of coronary artery calcium score and due to this the increased risk of coronary artery disease with GGT, calcium and phosphorus.

Materials and Methods: For this retrospective study patients with preliminary diagnosis of chronic ischemic heart disease were taken from our hospital with patients from the clinic with performed laboratory tests and MDCT. In total, there are 190 patients. Radiology reports and MDCT reports, clinical features and values from laboratory were obtained from data system. The patients were divided into three groups according to the risk of coronary event which has been identified by coronary artery calcium score, age and gender: low (105), medium (45) and high (40). The correlation between GGT, calcium and phosphorus values has been examined within these three groups.

Results: According to this study, the comparison of coronary artery calcium score and the coronary event risk of the group with calcium values has shown that there is no significance statistically. In the study GGT and phosphorus, coronary artery calcium score, risk of coronary event and plaque volume were found significantly higher.

Discussion and Conclusion: Serum GGT, levels, even in the reference intervals, had prognostic value in the short term mortality apart from traditional risk factors, such as diabetes mellitus, hypertension and ischemic heart disease. This study also suggests constituting new reference values for this high risk population in stratifying patient risk and assessing the aggressiveness of appropriate treatment, with hopes of preventing unnecessary cardiac deaths.

Keywords: Coronary artery disease, coronary artery calcium score, GGT, calcium, phosphorus, MDCT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalığı, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir. Sadece primer risklerin azaltılması stratejisi, kardiyovasküler mortaliteyi gerçek bir şekilde azaltabilmektedir(1). İskemik kalp hastalığının risk faktörleri ilk kez 1948 yılında Framingham Kalp Araştırmasında belirlenilmiş ve daha sonra çok sayıda çalışma ile doğrulanmıştır. Modifiye edilemeyen risk faktörleri arasında: yaş, cinsiyet, aile öyküsünde prematür KAH (birincil erkek akrabada 55 yaşından önce koroner arter hastalığı ve birincil kadın akrabada 65 yaşından önce KAH olması) olması, ırk ve vasküler hastalık öyküsü vardır. Modifiye edilebilir risk faktörleri ise hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, santral tipte obezite, sedanter yaşam biçimi ve hiperhomosisteinemi'dir(2).

Koroner arter duvarında oluşan kalsifikasyon, koroner aterosklerozun kesin bir göstergesidir(3). Kalsiyum skoru ise koroner arter hastalığını herhangi bir kardiyak hadise gelişmeden önce tespit edebilmektedir. Hastanın mevcut kardiyak durumunu ve gelecekte olabilecek patolojileri (kalp kapak rahatsızlığı, koroner arter hastalığı) gösterir ve hekime bu yönden gerekli bilgileri sağlar.

Koroner arter kalsifikasyonu miktarı ve dağılımının saptanması, kardiyovasküler riski önceden belirlemede önemli bir bilgidir. Birçok çalışmada koroner kalsiyum skorunun, asemptomatik hastalarda 3-5 yıl içinde ciddi kardiyak olayların yüksek prediktif değerinde prognostik bir parametresi olduğu saptanmıştır(4). Günümüzde

kullanılan çok kesitli BT ile koroner arter kalsifikasyonunu noninvazif, hassas ve güvenli bir şekilde görüntüleyebilmekteyiz (5,6,7).

Serum GGT düzeyi hepatobilyer hastalıklar ve alkol tüketimi konusunda bilgi vermektedir (8,9). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ateroskleroz patogenezinde gama glutamil transferaz aktivitesinin rolü gösterilmiş ve aterom plak formasyonu ile ilişkili oksidatif olaylara katıldığı kanıtlanmıştır (10). Koroner arter plaklarında yapılan patolojik çalışmalarda GGT aktivitesi tespit edilmiştir (11,12). Serum GGT düzeyinin iskemik kalp hastalığı oluşumu için prognostik ve prediktif değerinin olduğu çalışmalarla desteklenmiştir.

Fosfor, vücudumuzda çok sayıda fonksiyonu olan bir mineraldir. Hücrel sinyal iletimi, enerji üretimi ve transferi, membran transportu, birçok enzimin katalitik aktivitesinde yer alma, kemik mineral formasyonunda bulunma gibi önemli fonksiyonlarının olması nedeni ile vücut fosfor içeriğinin düzenlenmesi önemli bir homeostatik gereksinimdir(13). Yakın dönemde yapılmış çalışmalardaki deneysel ve klinik veriler, yüksek serum fosfor düzeylerinin vasküler hasar patogenezinde rolü olduğunu belirlemiştir. Birçok klinik araştırmada da; Kronik böbrek hastalığı(KBH) öyküsü olanlarda daha yüksek serum fosfor ve fosfor-kalsiyum bileşimi düzeylerinin koroner ateroskleroz ve koroner kalsifikasyona neden olarak artmış kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,15,16).

Çalışmamızda koroner arter hastalığını tespit etmek için iyi bir non-invaziv görüntüleme yöntemi olan Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ve bu görüntüleme yönteminde hesaplanan koroner arter kalsiyum skoru ve bu skorun yaş ve cinse göre değerlendirilmesiyle öngörülen koroner hadise riski ile son yıllarda yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı açısından bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilen serum GGT, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK İSKEMİK KALP HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Kronik iskemik kalp hastalığı(KİKH) en sık koroner arterlerin ateromatöz plakları ile tıkanması sonucu oluşan, myokardın metabolik gereksinimlerini karşılamaya yetecek kan akımının sağlanamaması ile karakterize bir durumdur (17). KİKH etyolojisinin %90'ından fazlasını koroner arter hastalığı ve bunun da %90'ından fazlasını epikardiyal arterlerin aterosklerozu oluşturmaktadır (18). KİKH kararlı anjina pectoris (KAP) dışında, vazospastik anjina, asemptomatik (sessiz) iskemi, iskemik kardiyomyopati gibi klinik durumlarla da karşımıza çıkar. Bunların dışında nadiren koroner arterlerin konjenital anomalileri, myokardiyal köprüleşme, sistemik vaskülitlerle ilişkili koroner arterit, radyasyon kaynaklı koroner hastalık gibi aterosklerotik olmayan nedenlerle de karşımıza çıkabilir (19).

2.1.2. Epidemiyoloji

KİKH ülkeden ülkeye, toplumdan topluma farklılık göstermektedir. Prevalansı Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da düşme eğilimindeyken Doğu Avrupa ve Asya'da artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 2.6 ölümün birinden koroner kalp hastalığı sorumludur ve 2004 yılında genel sağlık harcaması 368,4 milyar dolar olup bunun 133,2 milyar dolarlık kısmının KİKH'ye bağlı olduğu tahmin edilmektedir.

Ülkemizde iskemik kalp hastalığı (İKH) ile ilgili olarak yapılan tek ciddi çalışma TEKHARF çalışmasıdır (20). Bu çalışmaya göre ülkemizde 1,6 milyon kalp hastası bulunmaktadır. Yılda 90-100 bin yeni İKH olan olguyla genişlemekte ve yılda 130.000 kişi İKH den kaybedilmektedir. TEKHARF çalışması verilerine göre de ülkemizde meydana gelen ölümlerin en önemli sebebi İKH'dir ve tüm ölümlerin %43 ünden sorumludur (21). Ülkemizde erişkinlerde kalp hastalığı sıklığı bölgelere göre değişim göstermektedir. Karadeniz ve Marmara bölgelerinde en yüksek, Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde ise en düşük oranlardadır (21). Ülkemizde koroner kaynaklı ölümler gelişmiş ülkelerle paralellik gösterirken özellikle kadın ölümlerinde Avrupa'nın en yüksek değerlerine ulaşmaktadır. 45-75 yaşları arasında ülkemizdeki İKH kökenli ölüm oranı Avrupa ülkeleri arasında en yüksek düzeydedir (22).

2.1.3. Klinik Göstergeler

2.1.3.1. Kararlı Anjina Pektoris

KAP genellikle retrosternal yerleşimli 3-5 dakika kadar süren tipik olarak egzersiz, duygusal gerilim, sigara, soğuk hava, yemek sonrası başlayan ve dinlenme, duygusal gerilimin uzaklaştırılması veya nitrogliserin sonrası düzelen klinik bir sendromdur. Ağrı sıklıkla göğüs ortasında hissedilir, karakteristik olarak sternum üzerinde sıkı bir yumruk şeklinde gösterilir (23). Bazı hastalarda göğüs dışında kollarda, omuzlarda, sırtta, çene veya epigastriyumda yerleşmiş olabilir. Anjina Kanada Kardiyovasküler Birliği'nin ölçüsüne göre 4 gruba ayrılmıştır (24).

Sınıf I: Günlük fiziksel aktivite anjinaya yol açmaz. Anjina sadece çok ağır egzersizle veya zorlanmayla ortaya çıkar.

Sınıf II: Günlük aktivitelerde hafif kısıtlanma. 2 bloktan fazla yürüyünce veya 1 kattan fazla merdiven çıkmakla oluşan anjina

Sınıf III: Günlük fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma. 1-2 blok yürümekle, 1 kat merdiven çıkmakla ağrı ortaya çıkar.

Sınıf IV: En ufak bir aktivasyonda angina ortaya çıkar. İstirahatte veya en ufak harekette ağrı oluşur.

2.1.3.2. Vazospastik Anjina

Geçici ST yükselmesi ve lokalize miyokardiyal perfüzyon ve fonksiyonel bozukluklarla ilişkili vazospastik anjinanın mekanizmasının fokal koroner spazm olduğu gösterilmiştir (25). Bu sık olmayan ama iyi tanımlanmış sendrom göğüs ağrısı nedeniyle invazif çalışma uygulanan hastaların %2'sinde görülmektedir (24). Genellikle anjiyografik olarak normal koroner arterler veya minimal hastalık kanıtlarına rastlanır (26).

2.1.3.3. Sessiz İskemi

Çok sayıda çalışma, holter monitorizasyonu ile tutarlı bir şekilde, nedenine bakmaksızın kendiliğinden gelişen miyokart iskemisi ataklarının çoğunun (%70-80) anjina veya anjina eşdeğerleri ile belirti vermemesi nedeniyle sessiz olduğunu göstermiştir (27). Bundan başka sessiz iskemi aynı zamanda tanısız stres testleri sırasında sıklıkla belgelenebilir. Mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir.

2.1.3.4. Kardiyak Sendrom X

Kardiyak sendrom X oksijen ihtiyacının arttığı bir durumda koroner dolaşımın akımı artırma yeteneğinin azalması ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Anjiyografik olarak normal koroner arter varlığında koroner vazomotor tonus bozukluğu ve anjina benzeri göğüs ağrısı olabilir (28). Ek olarak kararlı anjinalı hastaların %25'inde egzersizle koroner akımın değişmediği anjiyografik olarak kanıtlanan koroner lezyon vardır (29). Bu hastalarda miyokardiyal iskeminin kanıtı talyum sintigrafisinde geri dönüşümlü perfüzyon defektlerinin ve radyonüklit ventrikülografide global ve bölgesel sol ventrikül (SV) işlevlerinin geçici bozukluğu ile gösterilebilir. Sendrom X'li hastaların yaşam süresi yaş ve cinsiyet eşleştirmeli olarak kıyaslandığında belirgin olarak değişmemiştir (30).

2.1.4. Etiyoloji

KİKH etiyojisinin ve tabloyu şiddetlendiren hastalıkların saptanması özellikle tedavinin planlanmasında ve izlemde önemli yer tutmaktadır. KİKH nedenleri arasında koroner arter hastalığı, miyokardın oksijen sunumu ve kullanımı arasında uyumsuzluk yapan nedenler, hematolojik nedenler ve çok nadir gözlenen miyokardiyal kontuzyon ve

normal koroner arterle birlikte gözlenen miyokart enfarktüsüdür (18). KİKH etiyojisinde rol oynayan hastalıklar şunlardır:

A- Koroner arter hastalığı

- 1- Ateroskleroz
- 2- Arteritis (Takayasu ve Kawasaki Hastalığı, Poliarteritis Nodoza, Sistemik Lupus Erimatozis, Romatoid Artrit)
- 3- Koroner arter travmaları (Laserasyon, Tromboz, İyatrojenik)
- 4- Metabolik veya intimal proliferatif hastalıklar (Mukopolisakkaridoz, Homosistinuri, Fabry hastalığı, Amiloidoz)
- 5- Diğer mekanizmalarla olan luminal daralma
 - a- Koroner arter spazmı (Vazospastik anjina)
 - b- Aort diseksiyonu
 - c- Koroner arter diseksiyonu
- 6- Koroner artere emboli
 - a- Enfektif endokardit
 - b- Mitral kapak prolapsusu
 - c- Sol atriyum veya ventrikulden kaynaklanan mural trombus
 - d- Prostatik kapak embolisi
 - e- Kardiyak miksona
 - f- Paradoksal emboli
- 7- Konjenital koroner arter anomalileri
 - a- Sol koroner arterin pulmoner arterden orijin alması
 - b- Sol koroner arterin on sinus valsavadan çıkışı
 - c- Koroner arteriyovenoz fistul
 - d- Koroner arter anevrizması

B- Miyokardın oksijen sunumu ve kullanımı arasında uyumsuzluk yapan nedenler

- 1- Aort darlığı
- 2- Aort kapağın yetersiz gelişimi
- 3- Aort yetersizliği
- 4- Tirotoksikoz

- 5- Uzamış hipotansiyon
- 6- Karbonmonoksit zehirlenmesi

C- Hematolojik nedenler

- 1- Polisitemia vera
- 2- Trombositoz
- 3- Dissemine intravaskuler koagulasyon
- 4- Hiperkoagulabilite
- 5- Tromboz, TTP

D- Nadir nedenler

- 1- Miyokardiyal kontuzyon
- 2- Normal koroner arterlerle birlikte olan ME

2.1.5. Patogenez

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Çocukluk çağında başlayan, orta ve ileri yaşlarda klinik belirti veren progresif bir hastalıktır. Akut klinik olaylar, miyokard infarktüsü, serebrovasküler bir olay ya da ani ölüm aterosklerozun ilk haberci bulgusu olabilir. Post mortem incelemelerde yaygın ateroskleroz varlığına karşın hastalığın klinik bulguları hiç ortaya çıkmayabilir. Aterosklerotik süreç tüm vücuttaki orta ve büyük çaptaki arterlerin intima tabakasını etkilemektedir. İlk değişiklik endotelde başlamaktadır. Aterojenik lipidlere, toksinlere (sigaranın içerdiği gibi) maruziyet, fiziksel stres ve enfeksiyöz ajanlara maruz kalma, diyabet ve hipertansiyon gibi faktörler sonucu endotelde hasarlanma başlar. Endotelial disfonksiyon, ateroskleroz gelişimi için çok önemlidir. Disfonksiyone endotel, aterojenik lipoproteinlere karşı bariyer olmak, nitrik oksit ve diğer vasoaktif molekülleri üreterek vasküler tonusu düzenlemek ve trombozise karşı korumak gibi görevlerini yerine getiremez. Endotel üzerinde birçok reseptör bulunmaktadır. (LDL reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörü vb.) Vücutta lipid miktarının artışı ile birlikte arter duvarındaki reseptörlere bağlanan LDL miktarında artış olur. İntimanın ekstraselüler bölgesinde oksidatif reaksiyona hassas olan LDL reaksiyona girer ve okside LDL ortaya çıkmaktadır. Endotel disfonksiyonu olayı sürüklemekte endotel hücrelerince vasküler adezyon molekülleri (VCAM) ve intraselüler adezyon molekülleri (ICAM) salgılanmakta, endotelial geçirgenliğin artması sonucu lipoproteinler, lökositler ve

diğer inflamatuvar mediatörler intima tabakasına göç etmektedir (31). Artan aterojenik lipoproteinler ve T lenfositler, monositleri uyararak makrofajlara dönüştürmektedir. LDL, makrofajlar üzerindeki scavenger (çöpçü) reseptörüne tutunur ve fagosite olur. Lipoproteinleri fagosite eden makrofajlar ise köpük hücrelerini oluşturmaktadır (foam cell) (32). Bu bölgeye düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu, artmış lökosit göçü ve hasarlanmış endotelden salgılanan inflamatuvar mediatörlerin birikimiyle aterosklerozun öncü lezyonu yağlı çizgiler "fatty streaks" oluşmaktadır. Arter intimasına yerleşen okside LDL' yi yıkmak için, ürettikleri inflamatuvar ürünler (IL-1, TNF α , GF vb.) düz kas hücrelerini ve fibroblastları hipertrofi yönünde uyarır (33). İntimaya yerleşen köpük hücrelerinin bazısı gerek hipoksiye gerekse oksidatif strese dayanamayarak apoptoza uğrar ve bunlar nekrotik çekirdeği oluşturur. Nekrotik çekirdek, lipitten zengin bir yapıdır ve aterosklerotik yapının merkezinde bulunur. Bunun etrafında makrofajlardan oluşan ve aktif olarak sitokin, IL-1, TNF α üreten köpük hücre, daha dışta bu sitokinlerden etkilenip hipertrofiye uğrayan düz kas hücreleri, fibroblast ve ekstraselüler matriks vardır. Ekstraselüler matriks, proaterojenik, protrombotik ve oldukça dinamik bir yapı gösterir (34). En dışta ise ince ve zayıf endotel tabaka bulunur. Gelişmiş lezyon denilen yapı ise nekrotik çekirdeğe ilave olarak kalsifikasyon ve aşırı okside lipid birikimini gösterir. Yağlı çizgilenmenin ileri safhası olarak ateroskleroz, sonraki ve daha ciddi hal alarak akut koroner sendroma yol açacak unstable haline de fibröz plak denir. Fibröz kapsülü oluşturan düz kas hücreleri ve kollajen miktarını azaltan faktörler (matrix metalloproteinazlar, interferon- γ gibi inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri) plağın stabilitesini etkilemektedir. Aterosklerotik plak oluşumu yaşamın erken döneminde başlamaktadır. Son yıllardaki çalışmalar yağlı çizgilerin daha fetüs döneminde oluşmaya başladığını göstermektedir. Yine otopsi çalışmalarında; kalp dışı nedenlerle ölen gençlerin aort ve koroner arterlerinde yüksek oranlarda köpük hücresi ve aterom plağı tespit edilmiştir (35). Koroner arter trombozlarının çoğu, fibröz kapsülün yırtılması sonucu ortaya çıkar. Trombositler, plağın yırtılan bölgesine gelir, tutunurlar (adezyon) ve daha sonra burada toplanır (aggregasyon) ve ekstrensek koagülasyon sistemini harekete geçirip trombüs oluştururlar. Trombüsün büyüklüğü ve hassasiyeti akut koroner sendromda prognozu belirleyen en önemli etkidir. Akut koroner sendromun tiplerinden olan unstable anjina pectoriste, damar alanında kısmi daralma olması ve zaman içinde trombüste gerileme göstermesi ise klinikte iyileşme görülen vakalardır. Lümenin tam tıkanıdığı ya da ileri

düzeyde ve geri dönüşümsüz olarak azaldığı durumlarda, miyokardiyal infarktüs görülür (36).

2.1.6. Kronik İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörleri

AKS için belirgin risk faktörleri mevcuttur. Bunların bazıları (diyabetes mellitus, metabolik sendrom, hiperlipidemi) düzeltilebilir özelliktedir. Bununla birlikte düzeltilemeyen (yaş, cinsiyet, aile öyküsü) risk faktörleri de bulunmaktadır.

Yaş, cinsiyet ve aile öyküsü: AKS oluşumunda yaş, en güçlü bağımsız risk faktörü belirleyicisidir. Her iki cinsiyette de yaşla birlikte AKS oluşma riski artar. Erkeklerde aynı risk oranı kadınlara göre 10 yıl daha önce başlamaktadır (37). Menopoz sonrası kadınlarda risk artışı belirgin olarak artmaktadır. Aile öyküsü olanlarda da koroner arter hastalığı (KAH) görülme riski belirgin olarak artış göstermektedir.

Diyabetes Mellitus (DM) ve obezite ile AKS arasında ilişki vardır. Diyabetik olgularda gelişen akut koroner sendromun prognozunun daha ağır olduğu bilimsel verilerle ortaya konmuştur. AKS'a bağlı ölümler aynı zamanda DM'ü olan hastalarda 2-6 kat oranında artmıştır. Fazla kiloların verilmesi, diyabetin uygun ve süreklilik gösteren şekilde tedavi edilmesi hastaların prognozunu olumlu yönde etkilemektedir.

Hipertansiyon: Hipertansiyon ile KAH arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. İskemik Kalp Hastalığı olan kişilerin en azından yarısında hipertansiyon mevcuttur (38).Hipertansiyonun uygun şekilde tedavi edilmesiyle tüm kardiyovasküler olaylarda azalma olduğu kanıtlanmıştır.

Dislipidemi: Yapılan büyük çalışmalarda LDL-kolesterol ve total-kolesterol artışının aterogenez artışı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yapılan primer ve sekonder koruma çalışmalarında lipid düşürücü tedavi ile kalp damar hastalığı ile ilgili komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (39).

Diğer Risk Faktörleri: Sistemik enflamasyonun artması aterogenezi hızlandırır ve buna bağlı komplikasyonların oluşumunu artırır. Homosistein, fibrinojen, CRP gibi biyokimyasal belirteçler sistemik inflamasyonu gösterir. Yaşam tarzı da KAH gelişimini etkilemektedir. Sedanter yaşam, beslenme alışkanlığı bunlardan bazıları oluşturur. Ayrıca enfeksiyon ajanları da enflamasyon artışına neden olarak aterogenezi

hızlandırabilir. Akut koroner sendromu olan hastalarda intrakoroner trombüs olsun ya da olmasın birçok bölgede plak rüptürünün varlığı, enflamasyon ve trombozun çeşitli sistemik belirteçlerinin yüksek seviyeleri ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir(40). Bu hastalarda hiperkolesterolemi ve yüksek fibrinojen seviyelerinin trombotik komplikasyonlara neden olan plak instabilitesine katkı sağladığı bildirilmiştir.

Adiponektin, adipoz doku tarafından sentezlenen kollajen benzeri bir plazma proteindir. Adiponektinin endoteliyal hücrelere direkt etki göstererek anti-aterojenik olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Yine yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip2 diyabetes mellitus ve koroner arter hastalıklarında düşük olduğu ve ateroskleroz patogenezinde rol oynadığı tespit edilmiştir(41).

2.1.7. Kronik İskemik Kalp Hastalığı Tanı Yöntemleri

I- Girişimsel Olmayan Tanı Yöntemleri

- 1-Klinik değerlendirme
- 2-İstirahat elektrokardiyografi
- 3-Stress (egzersiz) EKG
- 4-Holter EKG
- 5-Ekokardiyografi
- 6-Nükleer Kardiyolojik Testler
- 7-Bilgisayarlı Tomografi
- 8-Magnetik Rezonans

II- Girişimsel Tanı Yöntemleri

- 1-Koroner Anjiyografi
- 2-İntrakoroner Ultrasonografi
- 3-İntrakoroner Anjiyoskopi
- 4-İntrakoroner kan akımı ve gradiyent ölçümleri

2.1.7.1. Girişimsel Olmayan Tanı Yöntemleri

2.1.7.1.1. Öykü ve Fizik Muayene

Tüm hastalıklarda olduğu gibi İKH tanısında da anamnez ile %70-75, fizik muayenenin de katkılarıyla %85-90 tanı koymak mümkündür. KİKH olguları semptomatik veya asemptomatik olabilir. Asemptomatik olguların sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber hiç de az olmadığı tahmin edilmektedir. Bunların çoğu genel kontrollerde tesadüfen saptanır(42). Semptomatik olgular göğüs ağrısı dışında kalp yetersizliği ve aritmi ile de başvurabilirler(43). Kronik myokardiyal iskeminin tipik belirtisi göğüs ağrısıdır. Ağrı genellikle retrosternal bölgede, duygusal stres, soğuğa maruz kalma veya ağır yemek sonrası ortaya çıkan, göğüste baskı, yanma, ağırlık hissi, sıkıştırma şeklinde tarif edilen, 3-5 dakika süren bir ağrıdır(44). Anjının başlamasına tipik olarak efor veya myokardın oksijen ihtiyacını arttıran diğer durumlar neden olur. Neden olayın ortadan kaldırılmasıyla anjina hemen geçer veya kısa etkili nitratlar ağrının kesilmesini hızlandırabilir. İskemik kalp hastalığına ikincil anjının diğer göğüs ağrısı yapan nedenlerden ayırımı tedavi açısından önemlidir.

Fizik muayene anjinası olan hastaların koroner arter hastalığı için risk faktörlerini belirlemede ve gizli kardiyak anormalliklerin saptanmasında yararlıdır. Korneal arkus, ksantolezma, ksantoma, retinal arterioler değişiklikler, diyagonal kulak lobu çizgisi, karotis veya diğer periferik damar hastalıkları ile ilgili belirtiler KAH için yüksek risk göstergeleridir. Ayrıca anjina döneminde akciğerlerde yaş raller, S3, S4 veya iskemik mitral yetmezlik ile uyumlu sistolik ufüm ortaya çıkabilir.

2.1.7.1.2. Elektrokardiyografi

KAH için ilk basamak testtir. İstirahat elektrokardiyografisi (EKG) olguların yaklaşık % 60'ında normaldir. EKG'nin normal olması göğüs ağrısı nedeni olarak İKH'yi dışlamaz. Normal olmadığında da (örneğin minor ST segment/T dalgası değişiklikleri, atriyoventriküler ileti bozuklukları, supraventriküler veya ventriküler aritmiler) İKH için yeterince özgül değildir. Ancak önceden geçirilmiş ME öyküsü olmasa bile, patolojik Q/QS dalgalarının veya tipik negatif simetrik T dalgaları ve/veya ST segment depresyonunun tespit edilmesi, belirtilerin kuvvetle iskemik kaynaklı

olduğunu düşündürür. Anjinalı tüm hastalarda 12 derivasyonlu EKG tanı için sınıf I öneridir (45).

2.1.7.1.3. Egzersiz Stres Testi

Basit olması ve yüksek maliyet-yarar oranı nedeniyle, KAP şüphesi olan hastaların büyük çoğunluğunda miyokart iskemisi tanısı için tercih edilen test, egzersiz stres testidir (46). Egzersiz EKG testinin duyarlılığı % 48-84 (ort. % 65) ve özgüllüğü % 58-98 (ort. % 70) olup tekrar tıkanmayı değerlendirmede bu testin özgüllüğü çok düşüktür. Bazal EKG'nin bozuk olduğu SV hipertrofisi, ventrikuler pacing, sol dal bloku, intraventrikuler iletim bozukluğu durumlarında, dijital, depolarizasyon ve iletimi etkileyen ilaçları alanlarda yararı kısıtlıdır. ST segmentinden maksimum tanısal bilgiyi edinmek için egzersiz stres testi, semptom ile sınırlı olmalı ve anti-iskemik ilaçların etkisi olmadan uygulanmalıdır. Tipik anjina ağrısı eşlik ederse, egzersizin erken dönemlerinde meydana gelirse veya toparlanma fazında 5 dakikadan fazla sürerse ve 0,2 mV'den fazla ise egzersize bağlı ST segment depresyonunun KAH için pozitif ongoru değeri artar (47). Test orta derecede İKH olasılığı olan hastalarda önerilir. Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) komplet sağ dal bloku veya < 1 mm dinlenim ST depresyonu olan hastalar dahil yaş, cinsiyet ve semptomlara göre test öncesi orta derecede koroner arter hastalığı olasılığı olan hastalara egzersiz EKG önermektedir (Sınıf I ve kanıt düzeyi B). Vazospastik anjinadan şüphelenilen hastalarda sınıf IIa olarak önerilmektedir

2.1.7.1.4. Holter EKG

Holter monitorizasyonu, egzersiz testinde tanısal ST segment depresyonu gelişmeyen kararlı anjinalı hastaların neredeyse % 10-15'inde miyokart iskemisini ortaya çıkarabilir. Bu durum miyokart iskemisi patogenezinde koroner vazokonstriksiyonun önemli bir rol oynadığı hastalarda oluşabilir (48).

2.1.7.1.5. Ekokardiyografi

Düz ekokardiyografi kalbin anatomik yapısını ve fonksiyonunu değerlendirmede girişimsel olmayan basit bir testtir. Kararlı anjina şüphesi olan bir hastada oldukça yararlıdır (49). Bölgesel duvar hareket bozukluğunun İKH sonucu olması sıktır. SV

fonksiyonu bozulmuş hastalarda birlikte olan SV hipertrofisi ve mitral yetersizliği kotu progresyonun habercisidir. Öte yandan medikal tedavinin izlenmesinde de yardımcıdır.

Egzersiz ekokardiyografi standart veya egzersiz EKG testinden sonra ikinci sırada yer alarak, egzersiz miyokart perfüzyon sintigrafisine alternatif olmuştur. Çok damar tutulumu durumunda ve miyokart iskemisi yerleşiminin daha güvenilir şekilde tanınmasında, benzer endikasyon ve avantajlar sağlar (50). Ekokardiyografide İKH tanısı, stres testi ile oluşan geri donuşlu bölgesel SV duvar hareket bozukluklarının belirlenmesine dayanır. Sintigrafiye göre dezavantajları hastaların yaklaşık % 15’inde görüntü kalitesinin yetersiz olması, yorumun kullanıcıya daha fazla bağımlı olması, duyarlılığın daha düşük olması, doğru performans ve yorumlama için özel eğitim gerektirmesi ve bazal SV duvar hareketi bozukluklarında iskemi değerlendirmesinin daha zor olmasıdır (51). Hasta egzersiz yapamıyorsa dobutamin veya arbutamin stres testi uygulanabilir. Dobutaminle bifazik cevap alınır, düşük dozlarda başlangıçta kontraktilite artışı, yüksek dozlarda azalışı, iskemi varlığını gösterir. Ayrıca dobutamin, miyokardın canlılığını belirlemede yararlıdır. Bazı merkezlerde dipiradamollu ve adenozin stres ekokardiyografi testi kullanılmaktadır.

2.1.7.1.6. Nükleer Görüntüleme Testleri

Radyonükleer testler miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ve pozitron emisyon tomografisinden (PET) oluşmaktadır. MPS, bölgesel miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesinde güvenilir ve girişimsel olmayan bir tanı yöntemidir. Daralmış koroner arter dalları ile beslenen miyokard bölgelerinde, miyokardın izotop alımında egzersizin tepe noktasında, istirahate göre geri donuşlu bir azalma görülmesi ile miyokard iskemisi tanısı konulmasına olanak verir (52). MPS’de en sık kullanılan görüntüleme ajanları Talyum 201 veya Teknisyum 99m işaretli radyofarmasotiklerdir. Kararlı anjinalı hastanın prognozu hakkında daha yararlı bilgiler sunar. Egzersiz yapamayan, kalp pili olan, sol dal bloklı, preeksitasyonlu, SV hipertrofisi olan, digital kullanan, istirahat EKG’inde 1 mm’den daha derin ST segment çökmesi olan olgularda ve revaskularizasyon öncesi canlılık testinde kullanılır. Koroner darlığı belirlemede duyarlılık % 75–90 (ort. % 80), özgüllük % 65–90 (ort. % 70) dir (53).

Sonuç olarak, egzersiz MPS, İKH'yı belirlemede egzersiz EKG'den daha duyarlıdır, fakat iki testinde özgülüğünün aynı olduğu görülmüştür. Tek foton emisyonu tomografisi (SPECT) kullanıldığında, duyarlılık % 91'e, özgülük % 89'a çıkabilir (54).

PET miyokardın metabolik olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. İskemik miyokardiyumu belirler ve hiberne miyokart ile miyokart skarını ayırt edebilir. PET aorta, perikart veya kalp kitlesi hakkında yapısal önemli anatomik bilgiler sağlamada yetersiz kalır (53).

2.1.7.1.7. Magnetik Rezonans ile Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile miyokardiyal iskemiye değerlendirmenin yanında, aorta, perikard, kalp içi kitleleri, doğuştan kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, pulmoner arter hastalığı ve miyokard hastalıkları hakkında da bilgi sağlanabilir. Son teknolojiye tek nefes almakla yeterli kalitede görüntüler alınabilmektedir. Koroner arterlerin direkt görüntülenmesi de sağlanabilmektedir. MR anjiyografi ile yapılan çalışmalarda duyarlılığın % 71, özgülüğün % 82 olduğu tespit edilmiştir. Fakat MRG bilgisayarlı tomografi ile yapılan anjiyografiden daha düşük duyarlılık ve özgülüğe sahiptir. Ayrıca maliyetin yüksekliği, taşınabilir olmaması, kalp pili ve internal kardiyak defibrilatör hastalarda kullanılamaması testin ciddi dezavantajıdır(49,55).

2.1.7.1.8. Bilgisayarlı Tomografi-Elektron Işınlı Tomografi (EBT)

Elektron ışınlı tomografi (EBT) EKG eşliğinde yapılan, koroner arter kalsifikasyonlarını belirleyen ve derecelendiren bir testtir. Koroner arter kalsifikasyonlarını değerlendirmede altın standarttır. Kalsiyum skoru total aterosklerotik plak yükü ile doğru orantılıdır ve gelecekteki kardiyak olayları öngördürebilir. İKH'nın ilerlemesinin izlenmesinde de yardımcı bir yöntemdir, ancak lezyondaki darlık hakkında bilgi vermez. Kontrastlı EBT'nin en önemli kullanım alanı baypas sonrası semptomatik hastalarda greftlerin açıklığının değerlendirilmesidir. Stent içi restenozların değerlendirilmesinde metalin görüntü kalitesini bozması nedeniyle uygun bir yöntem değildir. Konjenital kalp hastalıkları ve koroner arter anomalilerinin

değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır. Yüksek negatif öngördürücü değerleri nedeni ile İKH olasılığı düşük olan hastalarda, tıkaçıcı koroner arter hastalığını dışlayabilir.

Ciddi aritmisi olanlarda ve obezlerde iyi bir yöntem değildir (55,56). Çok kesitli BT kontrast maddenin periferik enjeksiyonu ile koroner darlığın girişimsel olmayan yöntemlerle saptanmasında cazip bir yöntemdir. Pozitif ve negatif yeniden biçimlenmeyi göstermesi, plak hassasiyeti hakkında bilgi vermesi, plak içi kalsiyum ve yumuşak doku yükünü vermesi avantajlarıdır. Ayrıca koroner anomalide altın standarttır. Stenti olan hastalarda lumeni net değerlendirememesi, baypaslı hastalarda koroner anastomoz yerini iyi gösterememesi, transvalvuler akım ve basınç gradientlerini iyi göstermemesi dezavantajlarıdır. Ventrikül fonksiyonlarını belirlemede yeri sınırlıdır. Kardiyak kitleyi belirlemede ekokardiyografi ve MR kadar iyi değildir.

Kısa surede çekilebiliyor olması bir avantaj gibi gözükse de konvansiyonel koroner anjiyografiye göre 2-3 kat daha yüksek radyasyon verilmesi istenmeyen özelliklerinden biridir (57).

2.1.7.2. Girişimsel Tanı Yöntemleri

2.1.7.2.1. Koroner Anjiyografi

Koroner arter anatomisinin belirlenmesinde altın standart tanı yöntemidir. Ayrıca prognoz ve tedavi stratejisi hakkında önemli bilgiler sağlar. Klinik muayene ve daha önceden tanımlanan girişimsel olmayan tetkikler KAH tanısı koymada son derecede değerlidir. Ancak, şu an için, kesin KAH tanısı ve anatomik ciddiyetin net değerlendirilmesi kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi (KAG) ile sağlanır.

Koroner anjiyografiye yönlendirilen kronik KAP hastalarında sırasıyla % 25 oranında tek, çift veya uç damar hastalığı görülmektedir. % 5–10 hastada sol ana koroner arterde tıkanıklık mevcuttur ve yaklaşık % 15'inde kritik tıkanıklık görülmez. KAG ile lezyonların derecesi belirlenmekte fakat plak kararlılığı hakkında bilgi verilememektedir. Akut ME'li hastaların 2/3'ünde % 50'den daha az darlık oluşturan plaklarda ruptur sonucu enfarktüs geliştiği gözlenmiştir. Koroner anjiyografi, perkutan

koroner girişim (PKG) ya da koroner arter by-pass grefti (KABG) ile revaskularizasyon, sadece medikal tedavi ile yüksek istenmeyen olay gelişme riski varsa gerekli bir adımdır. Bu nedenle ACC/AHA kılavuzları ani olum atağından sağ kalan anjinalı hastalarda tanı için KAG'yi desteklemektedir. ACC/AHA kılavuzlarında KAG'ye ilerleme kararı semptomatik durum ve klinik veriler ile girişimsel olmayan test sonuçlarına göre şekillendirilmiş risk sınıflamasına göre verilmelidir. Kılavuzlar girişimsel olmayan bulguları yüksek (>% 3), orta (% 1-3), ve düşük (<%1) ongoru olarak tanımlamaktadır (58). ACC/AHA'ya göre KAG endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kararlı Anjina Pektorisli Hastalarda Tanısal Amaçlı KAG Endikasyonları

Sınıf I
1. Medikal tedaviye rağmen kısıtlayıcı kronik kararlı anjinası olanlar (kanıt düzeyi B)
2. Anjina ciddiyetinden bağımsız olarak yüksek riskli non-invazif test (kanıt düzeyi B)
3. Ani kardiyak olum ve ciddi ventrikul aritmiden sağ kalan anjina hastaları (kanıt düzeyi B)
4. Konjestif kalp yetersizliği belirti ve bulguları olan anjinalı hastalar (kanıt düzeyi C)
5. Ciddi KAH olasılığını gösteren klinik özelliklere sahip hastalar (kanıt düzeyi C)
Sınıf IIa
1. Belirgin SV işlev bozukluğu (EF< 45) ve gösterilebilir iskemisi olan ancak girişimsel olmayan testlerde yüksek riskli olmayan hastalar (kanıt düzeyi C)
2. Girişimsel olmayan testlerden sonra yeterli prognostik veri elde edilemeyen hastalar(kanıt düzeyi C)
3. Non-invazif testlerde yüksek risk düşündüren hastalar (kanıt düzeyi C)

ACC= American College of Cardiology; AHA= American Heart Association

KAH: koroner arter hastalığı SV: Sol ventrikul

2.1.7.2.2. İnvasküler Ultrasonografi

Koroner arter enine kesitlerinin görünümüne olanak sağlar. Plak skoru, arterin çapı, darlık derecesi, bulanık (hazy) bölgenin durumu, kalsiyum ve lipid içeriği ve plağın kararlı ve kararsız yapısı hakkında önemli bilgilerle tedavinin şeklini belirler.

Ancak kararlı anjinası olan hastalarda rutin uygulanan bir yöntem değildir. Darlık derecesi % 50-70 olan ara lezyonlarda kullanılabilir (59). Şekil 1'de invasküler ultrasonografi görülmektedir



Şekil 1: İnvaskuler ultrasonografi

2.1.7.2.3. İnvaskuler Anjiyoskopi

Koroner lümen anatomisi, plaklar ve trombus hakkında bilgi veren, pahalı ve pratik olmayan bir yöntemdir. Değerlendirmek için ucunda balonla kan akımını kesmek gerekeceği için yüksek riskli bir yöntemdir. Kararlı anjinalı hastalarda pek kullanılmaz

2.1.7.2.4. Fraksiyonel Akım Rezervi (FFR)

Darlığın fonksiyonel önemini tespit etmek için intrakoroner doppler ultrasonografi ile koroner kan akımının ölçümleri ve darlıktaki basınç gradiyentinin direkt ölçümleri yapılabilmektedir. Bu işlem bir rehber tel ucuna monte edilen küçük bir alıcı ile sağlanabilmektedir. Normal bir arterde proksimal/distal akım hız oranı normalde eşit olup 1 kabul edilmelidir. Koroner akım rezervi intrakoroner nitrogliserin verildikten

sonra adenozin ile koroner akımdaki artışı saptamak için uygulanmaktadır. FFR 0.80'den düşükse darlık kritik sayılmaktadır (60).

2.1.8. Kronik İskemik Kalp Hastalığında Tedavi

KİKH tedavisi farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavi, revaskülarizasyon tedavileri, refrakter olgularda alternatif tedavi yöntemleri ve gen tedavisi, anjiyogenezis ve kok hücre tedavileri şeklinde sınıflandırılabilir.

2.1.8.1. Kronik İskemik Kalp Hastalığında Farmakolojik Olmayan Tedavi

Hastalar ve yakınlarına, anjina pektorisin seyri, bu tanının sonuçları ve tavsiye edilebilecek tedaviler konusunda bilgi verilmelidir. Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC)'nin 2006 kılavuzu önerilerine göre; sigara bırakılmalı, esas olarak sebze, meyve, balık ve kümes hayvanlarından oluşan bir "Akdeniz" diyeti ile beslenmeli, LDL kolesterol düzeyi < 100 mg/dl, diyabetiklerde HbA1c düzeyi % 6,5 altında, kan basıncı < 130/85 mmHg olmalıdır (sınıf I öneri) (61). Bunun yanında fazla kilolu olan bireylerde kilo verdirici bir diyet uygulanmalıdır. Antioksidanlar ve diğer vitaminlerle takviyeler tavsiye edilmemektedir (sınıf III). Fiziksel aktivite egzersiz toleransını arttırdığı, semptomları azalttığı ve vücut ağırlığı, kan yağları, kan basıncı, glukoz toleransı ve insuline duyarlılık üzerinde olumlu etkilerde bulunduğundan haftada en az 3-4 gün önerilmektedir (sınıf I öneri) (61).

2.1.8.2. Kronik İskemik Kalp Hastalığında Farmakolojik Tedavi

2.1.8.2.1. Aspirin

Aspirin, önemli antitrombosit etkileri olduğu saptanan ilk ilaç olup, on dokuzuncu yüzyılın sonlarından beri kullanılmaktadır. Major antitrombotik etkisi, proagregatuvar ve vazokonstriktif özellikleri olan tromboksan A2 (TXA2) sentezini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmesidir. Aspirinin antitrombosit etkileri trombositin ömrü boyunca devam eder. Aspirinin ME ve iskemik serebrovasküler hastalıkta, birincil ve ikincil korunmadaki etkinliği ispatlanmıştır. Koroner kalp hastalığı (geçirilmiş ME, kararsız angina pektoris) ve serebrovasküler hastalığı olan olgular üzerinde yapılmış 145 randomize çalışmayı içine alan bir metaanalizde, 75-300 mg/gün dozunda aspirin tedavisinin ölümlü sonuçlanmayan ME riskini % 35 (p<0,00001), vasküler olay riskini

% 18 ($p < 0,00001$) oranında azalttığı gösterilmiştir (62,63). Günlük düşük doz aspirin uzun dönem uygulama için yüksek dozlar kadar etkin görünmektedir, fakat akut bir durumda 150 mg veya daha yüksek bir doz gerekli olabilir. Bu nedenle 2006 ESC klavuzunda bugün için İKH'si olduğu bilinen tüm hastalarda ciddi vasküler olayların önlenmesi için özgül bir kontrendikasyon yoksa (aktif GİS kanaması, aspirin alerjisi veya daha önce aspirin intoleransı) günde 75–162 mg aspirin önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (58).

2.1.8.2.2. Klopidoğrel

Trombositlerin etkinleşmesinde rol oynayan ADP, trombositlere G-protein bağımlı reseptörler “P2Y12” ve “P2Y1” reseptörleri aracılığıyla bağlanır (64). Trombüs oluşumunda ve trombüsün kararlı hale gelmesinde esas rol oynayan reseptör P2Y12 reseptörüdür. P2Y12 reseptörünün uyarılması, tromboksan A2 üretimi, trombosit alfagranul içeriğinin serbestleşmesi ve trombosit hücre zarında bir adhezyon molekülü olan P-selektinin hücre zarından salınımına neden olur (65). Tiyenopiridin grubu ilaçlar, trombosit P2Y12 reseptörünü geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. Klopidoğrel, ADP reseptör antagonisti bir ön ilaçtır ve aspirine benzer antitrombosit etkileri vardır. Hepatik sitokrom P4503A4 (CYP3A4) enzimi ile okside olduktan sonra aktif metabolitine dönüşür (66,67). Güçlü antitrombotik etkisine ek olarak, eritrosit agregasyonunun inhibisyonu ve fibrinojen seviyesinin azaltılması gibi etkileri de mevcuttur (68,69). Tiklopidin ile notropeni ve trombositopeni riski ve ayrıca yan etkilerin daha belirgin olması nedeniyle, klopidoğrel büyük oranda bu ilacın yerini almıştır. Kararlı anjina klopidoğrel kullanımını destekleyen ana çalışma, ME ve inme geçirmiş veya periferik arter hastalığı (PAH) olan üç büyük hasta grubunun incelendiği CAPRIE çalışmasıdır (70). Bu çalışmada günde 325 mg aspirine göre klopidoğrel 75 mg/gün tedavisi, yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler istenmeyen olayları önlemede hafifçe daha etkili bulunmuştur. CAPRIE çalışmasında kaydedilen üç hasta alt grubunda sonuçları karşılaştırıldığında, klopidoğrel ile anlamlı yarar yalnızca PAH alt grubunda gözlenmiştir (71). Aspirin dozu görece yüksek olduğu halde, gastrointestinal kanama aspirin tedavisine göre klopidoğrelle yalnızca biraz daha az görülmüştür. Klopidoğrel aspirinden çok daha pahalıdır; ancak anlamlı düzeyde arteriyel tromboz riski olan ve aspirini tolere edemeyen hastalarda kullanımı düşünülebilir. Koroner stent

yerleştirilmesi ya da akut koroner sendromdan sonra sınırlı bir süre boyunca aspirinle beraber kullanılabilir; ancak günümüzde kararlı anjina pektoris tedavisinde birlikte kullanım endike değildir. ESC 2006 kılavuzu kararlı anjinası olan, aspirin kullanmayan hastalarda alternatif antitrombotik ilaç olarak klopidogrel önermektedir (Sınıf IIa ve kanıt düzeyi B) (71).

2.1.8.2.3. Beta Blokerler

Beta blokerler anjinal semptomları ve iskemiyi azaltmada, egzersiz toleransını iyileştirmede etkilidir (71). Kalp hızı ve kontraktilitesini azaltarak ve kan basıncını düşürerek oksijen gereksinimini azaltırlar. Sadece egzersizdeki kalp hızının düştüğü, kısmi agonist aktivite gösteren beta blokerler dışında çoğu beta blokerle istirahat ve egzersizde kalp hızı azalmaktadır. Diyastolun uzamasıyla ve iskemik olmayan alanlarda damar direncinin artmasına bağlı “ters yönde koroner çalma” sonucunda iskemik alanlardaki perfüzyon düzelebilir. Yan etkiler ile ilgili avantajları nedeniyle, Beta-1 seçici olan beta blokerler tercih edilmektedir. Astım ve aktif kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda beta bloker kullanımından kaçınılmalıdır. Miyokard enfarktüsü sonrası yapılan randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi, beta blokerlerin ölüm olasılığını uzun dönem çalışmalarda % 23 ve kısa dönem çalışmalarda % 4 oranında azalttığını göstermektedir (72). Antianjinal ilaç olarak iyi belgelenmiş sık kullanılan beta blokerler metoprolol, atenolol ve bisoprololdur. Tam antianjinal etki için hedef günlük dozlar; bisoprolol 1x10 mg, metoprolol CR 1x200 mg, atenolol 2x50 mg'dır. Beta blokerler, egzersiz toleransını arttıran, semptom sıklığını ve kısa etkili nitrat tüketimini azaltabilen, etkili antianjinal ilaçlardır. Ancak vazospastik anjinal hastalarda beta blokajıyla semptomlar artabilmektedir (72). ESC 2006 kılavuzu 24 saatlik antianjinal etkinin sağlanması için beta-blokerlerin tam doza titre edilerek kullanılmasını önermektedir (Sınıf I kanıt düzeyi A) (61).

2.1.8.2.4. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), başlangıçta HT ve daha sonra kalp yetersizliğinin tedavisi için olmak üzere, 20 yıldır kullanılmaktadır. 55 yaş veya üstü, kardiyovasküler istenmeyen olay riski, diyabet, HT, inme ve periferik vasküler hastalık prevalansı yüksek olan hastaların alındığı “Heart Outcomes Prevention

Evaluation” (HOPE) çalışmasında, ramipril verilen hastalarda miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler hastalık nedeniyle mortalitede % 22’lik anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (73). Bunu, hepsinde SV işlev bozukluğu olmaksızın kararlı İKH bulunduğu doğrulanan yüksek riskli popülasyonda yürütülen EUROPA (Kararlı Koroner Arter Hastalığında Perindopril ile Kardiyak Olayların Azaltılması Avrupa Çalışması) çalışması izlemiştir (74). Perindopril tedavisi kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü veya kardiyak arrestte % 20’lik göreceli risk azalması ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular ışığında HT, kalp yetersizliği, SV işlev bozukluğu, daha önce geçirilmiş ME ya da diyabet gibi eş zamanlı endikasyonu bulunan bütün hastalarda ACEİ tedavisi önerilmektedir (Sınıf I ve kanıt düzeyi A). Bunlar olmasa da anjinası olan ve koroner arter hastalığı kanıtlanan bütün hastalara ACEİ önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi B) (61).

2.1.8.2.5. Statinler

Statin tedavisi, hem birincil hem de ikincil korunmada aterosklerotik kardiyovasküler komplikasyonlar için riski azaltır (75). 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim-A redüktaz inhibitörleri (statinler, orn: atorvastatin, simvastatin, pravastatin) ile yapılan randomize klinik çalışmalarda (4S, CARE, LİPİD, HPS, PROVE-IT, MIRACL) bu ilaçların kolesterol değerleri belli bir aralıkta olan İKH’li hastalarda, sağkalımı iyileştirdikleri, miyokard enfarktüsünü önledikleri, hastaneye yatış ve revaskularizasyon ihtiyacını azalttıkları yönünde önemli miktarda kanıt elde edilmiştir (76). Statinler kolesterolü etkili şekilde düşürmekle birlikte, antiinflamatuvar ve antitrombotik etkileri gibi kolesterol sentezi dışındaki mekanizmalarla da korunmaya katkıda bulunurlar (75). Aynı zamanda endotel işlev bozukluğunu da önleyebilirler. Kararlı anjinalı hastalarda, PKG’den 7 gün önce başlanan 40 mg/gün atorvastatin tedavisinin, plaseboya göre kardiyak belirteçlerle belirlenen miyokard hasarını azalttığı gösterilmiştir (77).

Kısa süreli yüksek dozda atorvastatin tedavisinin sağladığı bu tür miyokardiyal koruma, statin tedavisinin lipid dışındaki etkileriyle ilişkili olabilir. KİKH’si olanlarda, yüksek riskli grupta normal aralıkta kolesterolü düşürmenin yararlı olduğunu gösteren kanıtlara dayanarak, statin tedavisi her zaman düşünülmelidir (78). ESC 2006 klavuzu koroner arter hastalığı kanıtlanmış tüm hastalara kolesterol düzeyine bakmaksızın statin

tedavisi önermektedir. (Sınıf I ve kanıt düzeyi A) Koroner arter hastalığı kanıtlanan yüksek riskli (yıllık KV mortalite > % 2) hastalarda yüksek dozda statin tedavisi önerilmektedir (Sınıf IIa ve kanıt düzeyi B) (61).

2.1.8.2.6. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) iyi bilinen antianjinal ilaçlardır. L-tipi kanallardan kalsiyum girişini engelleyerek koroner ve diğer arterlerde dilatasyon sağlayan heterojen bir ilaç sınıfıdır (79). KKB'lerin antianjinal etkileri, koroner vazodilatasyonun yanısıra sistemik vazodilatasyona bağlı kardiyak işin azaltılmasıyla da ilişkilidir. Refleks kardiyak sempatik aktivasyona karşı etkide bulunan beta blokerlerle kombinasyon için dihidropiridin grubu KKB'ler daha uygundur. Kalp hızını yavaşlatan KKB'ler beta blokerlerle beraber kullanıldığında iletim bozukluklarına neden olabilir. Butun KKB'ler yatkınlık bulunan hastalarda kalp yetersizliğini tetikleyebilir. Ancak kompanse kalp yetersizliği bulunan hastalarda başka yollardan kontrol altına alınamazsa, anjina ya da HT tedavisinde amlodipin kullanılabilir (80).

ESC 2006 kılavuzu beta bloker intoleransı ya da etkinliğinin yetersiz olması durumunda bir KKB ile tekli tedavi önermektedir (Sınıf I ve kanıt düzeyi A). Yine beta bloker tedavisinin yeterli olmaması durumunda, bir dihidropiridin grubu KKB'nin eklenmesi önerilmektedir (Sınıf I ve kanıt düzeyi B) (60).

2.1.8.2.7. Nitratlar

Nitratların etkisi esas olarak vasküler düz kasları gevşeterek gerçekleşir (81). Nitratların vazodilatör etkileri normal bireylerde ve İKH'si olanlarda, hem sistemik arterlerde (koronerler dahil) hem de venlerde olur. Nitratlar iskemik kalp hastalığı olan kişilerde kalbin mekanik aktivitesini, hacmini ve O₂ tüketimini azaltarak egzersiz kapasitesini arttırmaları. KAP'de, egzersiz toleransını ve koşu bantlı egzersiz testi sırasında ST segment depresyonuna kadar olan süreyi arttırmaları (82). ESC 2006 kılavuzu akut belirtilerin rahatlatılması ve duruma göre profilaksi için kısa etkili nitrogliserin önermektedir (Sınıf I ve kanıt düzeyi B). Beta bloker intoleransı veya etkinliğinin yetersiz olması durumunda uzun etkili nitrat ile tekli tedavi düşünülebilir (Sınıf I ve kanıt düzeyi C). KKB tekli tedavisi veya kombinasyon tedavisi başarısızsa, KKB yerine uzun etkili nitrat veya nikorandil önerilir (Sınıf IIa ve kanıt düzeyi C) (61).

2.1.8.2.8. Diğer Tedaviler

Nikorandil ikili bir etki mekanizmasına sahip ve nitrat bölümü olan, nitrat benzeri etki gösteren bir potasyum kanal aktivatörüdür (83). Anjinadan korunmada günde 2 kez 20 mg'lık olağan dozda uygulanır. Nikorandilin anjinadaki etkisini araştıran IONA çalışmasında geleneksel tedaviye eklenen bir ilaç olarak plaseboya göre nikorandille tedavi edilen kararlı anjina hastalarında major koroner olaylarda anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak bu sonucun, nikorandilin “kardiyak göğüs ağrısı nedeniyle hastaneye başvurma” üzerindeki etkilerinden kaynaklandığı düşünülmekte olup mortalite üzerine net etkisi gösterilememiştir (84). ESC 2006 kılavuzu beta bloker intoleransı ya da etkinliğin yetersiz olması durumunda nikorandil ile tekli tedavi denemesini önermektedir (Sınıf I ve kanıt düzeyi C). KKB tekli tedavisi veya kombinasyon tedavisi başarısızsa, KKB yerine nikorandil verilmesi önerilmektedir (Sınıf IIa ve kanıt düzeyi C) (61). İvabradin gibi sinus düğümü inhibitörlerinin, hem istirahat hem de egzersiz sırasında negatif kronotropik etkileri vardır. Aynı zamanda antianjinal etkinliği kanıtlanmıştır ve beta-blokajını tolere edemeyen hastalarda alternatif bir ilaç olarak kullanılabilir (85,86). ESC 2006 kılavuzu beta-bloker intoleransı veya kontrendike olduğu durumlarda sinüs düğümü inhibitörlerini önermektedir (Sınıf IIa ve kanıt düzeyi B) (71). Metabolik yoldan etki gösteren ilaçlar, yağ asitlerine göre glukoz metabolizmasını arttırarak iskemiye karşı korur. Hem trimetazidin hem de ranolazinin antianjinal etkinliği gösterilmiştir (87,88). Bu ilaçların kararlı anjina hastalarında prognozu etkileyip etkilemediği henüz belirlenmemiştir. Molsidomin, organik nitratlara benzer bir etki mekanizması olan bir vazodilatatordur ve uygun dozda etkili bir antianjinal ilaçtır (89).

2.1.8.3. Miyokard Revaskülarizasyonu

Koroner aterosklerozun neden olduğu kronik kararlı anjinanın tedavisi için revaskülarizasyonda iki yerleşik yaklaşım söz konusudur: KABG ve PKG. Günümüzde, minimum invazif cerrahi ile pompasız cerrahi yaklaşım ve ilaç salınımlı stentlerin sunulmasıyla, her iki yöntem de hızlı bir gelişme göstermektedir. Farmakolojik tedavide

olduğu gibi, girişimsel tedavinin de potansiyel amaçları sağkalımı iyileştirmek ve belirtileri azaltmak ya da ortadan kaldırmaktır.

2.1.8.3.1. Koroner Arter Bypass Cerrahisi

KABG'nin prognostik ve semptomatik olmak üzere 2 ana endikasyonu vardır. KABG'nin prognostik yararı ME'de azalmadan ziyade esas olarak kardiyak mortalitede azalmaya bağlıdır (85,86). Gözleme dayalı ve rastgele yöntemli, kontrollü çalışma verilerinin analizleri, bazı durumlarda KAH'ın cerrahi tedavisinin tıbbi tedaviye göre daha iyi bir prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (90,91). Bu durumlar şunlardır:

1- Sol ana kökte anlamlı darlık ($> \% 50$)

2- Uc major koroner arterde anlamlı proksimal darlık

3- Proksimal sol ön inen arterde (LAD) yüksek derecede darlık da dahil olmak üzere, iki major koroner arterde anlamlı darlık ($> \% 70$) Bunun yanında SV işlevinde bozulma, cerrahi girişimin tıbbi tedavi karşısındaki mutlak prognostik avantajını arttırmaktadır. Cerrahi girişimin kronik anjinası olan hastalarda semptomları ve iskemiye azalttığı, yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. ESC 2006 kılavuzu prognozu düzeltmek amacıyla anlamlı sol ana koroner hastalığı ya da eşdeğeri durumlarda, başta SV işlevi anormal olan hastalar ya da işlevsel testlerde erken veya yaygın geri dönüşlü iskemisi bulunanlar olmak üzere, uc major damarda anlamlı proksimal darlığı olanlarda ve LAD'de yüksek dereceli proksimal darlık ve invazif olmayan testlerde geri dönüşlü iskemiyle birlikte, tek ya da iki damar hastalığı için KABG önermektedir (Sınıf I ve kanıt düzeyi A) (81). Ani kardiyak ölüm ya da uzun süreli ventriküler taşikardiden sonra hayatta kalan hastalarda anlamlı LAD proksimal darlık olmaksızın tek ya da iki damarda KAH için KABG önerilmektedir (Sınıf IIa ve kanıt düzeyi B). İşlevsel testlerde geri dönüşlü iskemi bulunan diyabet hastalarında anlamlı uc damar hastalığı için KABG önerilmektedir (Sınıf IIa ve kanıt düzeyi C).

Semptomları düzeltmek amacıyla tıbbi tedaviyle kontrol altına alınmayan orta şiddette şiddetli semptomları bulunan ve cerrahi girişim riski potansiyel yararlarından daha fazla olmayan hastalarda cerrahi revaskularizasyona teknik açıdan uygun çoklu

damar hastalığı için KABG önerilmektedir (Sınıf I ve kanıt düzeyi A). Hasta tarafından yine de kabul edilemez şekilde değerlendirilen hafif-orta şiddette belirtilerin bulunduğu, girişim risklerinin potansiyel yararlardan fazla olmadığı hastalarda, teknik açıdan cerrahi revaskularizasyona uygun çoklu damar hastalığı için KABG önerilmektedir (Sınıf IIa ve kanıt düzeyi A) (61).

2.1.8.3.2. Perkutan Koroner Girişim

PKG ilk başlarda sadece tek damar hastalığında kullanılmakla birlikte, deneyim, malzeme, özellikle de stentlerde ve yardımcı tedavideki ilerlemeler sonrasında kullanım alanı olarak önemli gelişmeler göstermiştir. Rutin anjiyoplastide girişimle ilişkili ölüm riski yaklaşık % 0,3-1'dir. PKG, hemen hemen bütün olgularda semptomlarda rahatlama açısından KABG'ye alternatif olarak düşünülebilir. Mevcut verilere göre, kararlı anjina PKG tıbbi tedaviyle karşılaştırıldığında sağkalım açısından önemli bir yarar sağlamadığı izlenimi vermektedir (92). Çalışmalara dayalı veriler, PKG'nin yaşam kalitesini bozan olayları (anjina pektoris, dispne, yeniden hastaneye yatırılma gereksinimi veya egzersiz kapasitesinde kısıtlanma) azaltmada tıbbi tedaviden daha etkili olduğunu göstermektedir. ACME araştırmacıları PKG ile tedavi edilen hastalarda tıbbi tedavi uygulananlara göre semptomların daha üstün bir şekilde kontrol edildiğini ve egzersiz kapasitesinin daha iyi olduğunu göstermişlerdir (89). Ölüm ve ME iki grupta da benzer oranda saptanmıştır. RITA-2 çalışması, PKG'nin tıbbi tedaviye göre iskemi belirtilerini daha iyi kontrol altına aldığını ve egzersiz kapasitesini iyileştirdiğini; ancak daha yüksek ölüm ve girişimde perioperatif ME'ye ilişkin birleşik son noktayla ilişkili olduğunu göstermiştir (93). Açıklandığı günden itibaren büyük tartışmalara yol açan COURAGE çalışmasında ise 1999-2004 yılları arasında, 2287 stabil koroner arter hastası optimal tıbbi tedavi veya ilave perkutan girişim kollarına randomize edilip 2,5 ila 7 yıl süreyle izlenmiştir. Sonuç olarak, optimal medikal tedaviye perkutan girişimin eklenmesinin ölüm, ölümle sonuçlanmayan miyokard enfarktüsü ve akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye yatışları azaltmadığı gösterilmiştir (94). ESC 2006 kılavuzuna göre semptomları düzeltmek amacıyla tıbbi tedaviyle kontrol altına alınamayan orta şiddette-şiddetli semptomları bulunan ve girişim riski potansiyel yararlardan daha fazla olan hastalarda perkutan revaskularizasyona teknik açıdan uygun tek damar hastalığı için PKG önerilmektedir (Sınıf I ve kanıt düzeyi A). Tıbbi tedaviyle

kontrol altına alınamayan orta şiddette-şiddetli semptomları bulunan ve girişim riski potansiyel yararlılardan daha fazla olmayan hastalarda perkutan revaskularizasyona teknik açıdan uygun, yüksek riskli koroner anatomi bulunmayan çoklu damar hastalığı için PKG önerilmektedir (Sınıf I ve kanıt düzeyi A). Hasta tarafından yine de kabul edilemez şekilde değerlendirilen hafif-orta şiddette semptomların bulunduğu, girişim risklerinin potansiyel yararlılardan fazla olmadığı hastalarda perkutan revaskularizasyona teknik olarak uygun tek damar hastalığı için PKG önerilmektedir (Sınıf IIa ve kanıt düzeyi A). Hasta tarafından yine de kabul edilemez şekilde değerlendirilen hafif-orta şiddette semptomların bulunduğu, girişim risklerinin potansiyel yararlılardan fazla olmadığı hastalarda, teknik açıdan perkutan revaskularizasyona uygun çoklu damar hastalığı için PKG önerilmektedir (Sınıf IIa ve kanıt düzeyi A) (61).

2.2. KALSİYUM VE FOSFOR METABOLİZMASI

Kalsiyum

Kalsiyum iyonları, bir grup önemli fizyolojik ve biyokimyasal olayları düzenler. Bunların arasında, kas-sinir uyarılabilirliği, koagülasyon, salgılama olayları, hücre zarının bütünlüğü, plazma zarından transport, enzim tepkimeleri, hormon ve nörotransmitterlerin salınması ve bir grup hormonun hücre içi etkisi vardır. Buna ek olarak, kemiğin mineralizasyonu için Ca^{2+} ve PO_4^{3-} 'in hücre dışı sıvı ve periost derişimlerinin doğru olması gerekir. Bütün bu işlemlerin normal şekilde çalışabilmesi için plazma Ca^{2+} 'u çok dar sınırlar içinde sürdürülmektedir(95).

Erişkin bir insanda 1100 g (27.5 mol) kadar kalsiyum (vücut ağırlığının %1.5'u) bulunmaktadır. Vücut kalsiyumunun %99' u fosfat ile birlikte hidroksiapatit kristalleri şeklinde kemiklerde bulunur (96). Total serum kalsiyum (Ca) konsantrasyonu 8.8-10.4 mg/dl'dir. Kalsiyum plazmada üç şekilde bulunur:

- Plazma proteinlerine bağlı(%40): %80'i Albümine,%20'si Globuline bağlıdır.
- Serbest(iyonize) kalsiyum şeklinde (%45): Fizyolojik olarak etkin kalsiyumdur.
- Anyonlarla kompleks halinde (fosfat,laktat,sitrat) (% 15)

Plazma kalsiyum konsantrasyonunu etkileyen faktörler şunlardır:

1. Serum albüminindeki her 1 g/dl'lik azalma total serum kalsiyumunu 0.8 mg/dl kadar azaltır. Düzeltilmiş Ca^{2+} = Ölçülen total (Ca^{2+}) + 0.8 x (4 – albumin düzeyi)

2. Ph artışı ile kalsiyumun plazma proteinlerine bağlanması artar. pH'daki her 0.1 ünitelik değişiklik iyonize kalsiyumda 0.12 mg/dl'lik aksi yönde değişikliğe neden olur.

3. Serum fosfatındaki artışlar önce iyonize kalsiyumu azaltır, daha sonra kemikte kalsiyum fosfat biriktikçe total kalsiyum da azalır.

4. Primer hiperparatiroidizmli tüm hastaların (böbrek yetmezliği ya da ciddi vitamin D yetmezliği gibi durumu karmaşıklaştıran bir ek unsur olmadığında) iyonize kalsiyum düzeyleri artmıştır.

Kalsiyum ve karışık iyonu olan fosfat plazmada, çözünürlük çarpımlarına eşit veya buna çok yakın bir değerde bulunur; yani proteine bağlanma, çökelmeden ve ektopik kalsifikasyondan korunma sağlayabilir(95).

Kemikteki kalsiyum iki tiptedir: kolaylıkla yer değiştirebilen depo ve sadece çok yavaş yer değiştirebilen daha büyük kararlı depo. Kemiklerdeki kalsiyumu etkileyen iki bağımsız fakat birbiri ile ilişkili homeostatik sistem vardır. Biri plazma Ca^{2+} düzeyini düzenleyen sistemdir ve sistemin işleyişi içinde her gün ortalama 500 mmol Ca^{2+} kemiklerdeki kolaylıkla değişebilen depo içine girer ve çıkar. Diğer sistem sürekli olarak kemiklerde rezorpsiyon ve birikimin oluşumu yolu ile kemiğin yeniden şekillenmesi ile ilişkilidir ve bu olay erişkinlerde kemik oluşumunun %95'ini kapsamaktadır. Bununla beraber plazma ile bu kararlı kemik kalsiyum deposu arasındaki Ca^{2+} karşılıklı değişimi sadece yaklaşık 7.5 mmol/gün kadardır(96).

Vücut, serum kalsiyum düzeyini dar bir aralıkta tutabilmek için bir takım mekanizmalardan oluşan bir sistem geliştirmiştir. Bu sistemin parçaları olarak intestinal yolda kalsiyum Emilimi ve sekresyonu, böbrek yolu ile kalsiyum atılımı ve kemik dokusunda depolanma/dokudan salınma olayları önemlidir.

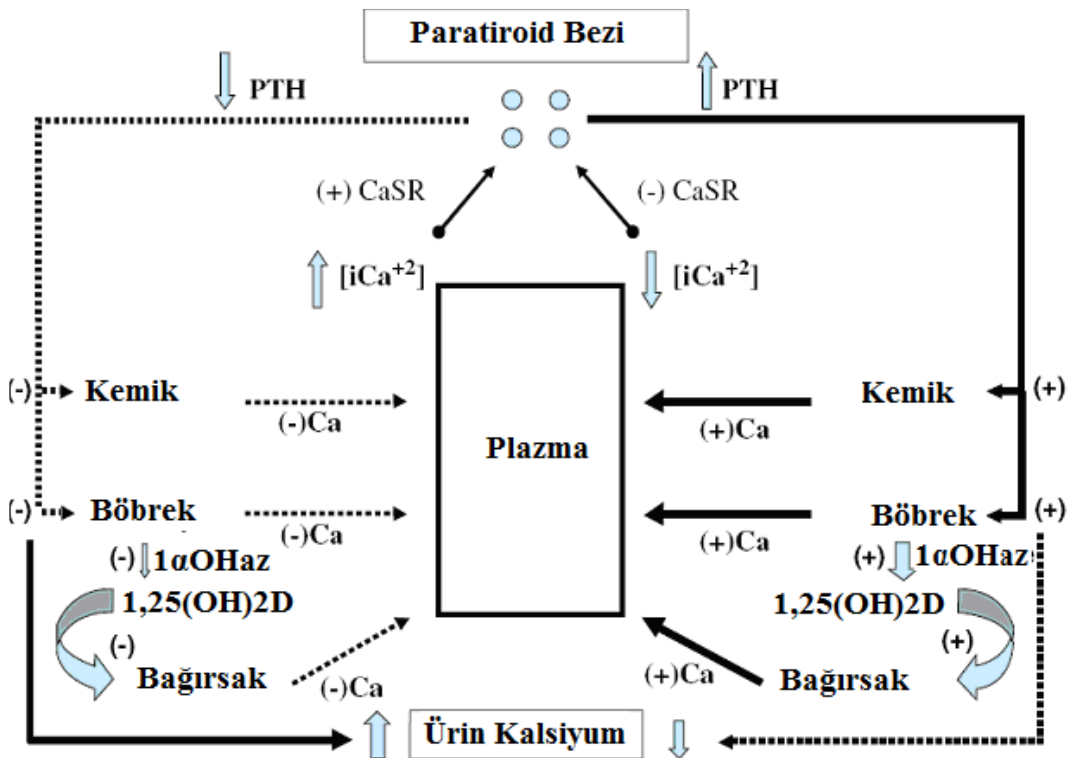
Kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi bakımından önemli bir yapı da paratiroid bezidir. Paratiroid bezi salgıladığı PTH aracılığıyla ekstraselüler sıvıda bulunan Ca^{2+} iyonu düzeyini çok kısa zaman aralığında düzenler. PTH bu düzenlemeyi, renal tubular Ca^{2+} transportu ve kemik dokusu ile ekstraselüler sıvı arasındaki Ca^{2+} iyon değişimi üzerine etki ederek yapar. Uzun sürede PTH, intestinal Ca^{2+} Emilimi üzerine de etki eder ve bu üç yolla kandaki iyonize kalsiyum düzeyini sabit bir aralıkta tutar.

Paratiroid doku hücrelerinin zarlarında bol miktarda kalsiyuma duyarlı reseptörler (CaSR) bulunmaktadır. Bu reseptörler sayesinde paratiroid bezi kandaki iyonize kalsiyum düzeyinde meydana gelen en ufak değişiklikleri hissetmektedir. Kandaki

iyonize kalsiyum konsantrasyonu düştüğü zaman paratiroid bezi hücrelerinde bulunan kalsiyum reseptörleri inaktive olmaktadır. Bunun sonucunda paratiroid bezinden PTH salınımı meydana gelmektedir. Kanda PTH düzeyinin yükselmesine bağlı olarak renal tubuler Ca^{2+} geri emilimi artmakta ve idrarla atılan Ca^{2+} düzeyi düşmektedir. Buna ilave olarak PTH iskelet sisteminin bir parçası olan kalsiyum havuzundan Ca^{2+} salınımını teşvik eder. Bu da yine kandaki Ca^{2+} seviyesinin düzenlenmesine katkıda bulunur. Bu iki yönlü yanıt PTH' a verilen erken cevabı (dakikalar veya saatler içerisinde meydana gelen yanıt) oluşturur. Eğer plazma PTH düzeyi uzun süre yüksek kalırsa böbrekte 1,25 dihidrooksivitamin D sentezi ve salınımı artar. Bunun sonucunda PTH' a karşı oluşan geç yanıt olarak intestinal Ca^{2+} emilimi artar. Bu da plazma Ca^{2+} düzeyini ayarlayan üçüncü mekanizmayı oluşturur. Buna karşın kandaki Ca^{2+} iyonu konsantrasyonunda meydana gelen artış paratiroid kalsiyum reseptörlerini aktive eder.

Bu aktivasyonun sonucunda PTH sentezi ve salınımı inhibisyona uğrar(97). PTH düzeyinde meydana gelen düşmeye bağlı olarak idrarda Ca^{2+} atılımı artar, kalsiyum havuzundan daha az kalsiyum salınımı olur. Böylece kandaki iyonize kalsiyum konsantrasyonu düşürülür. Eğer plazma PTH düzeyi uzun süre düşük kalırsa renal 1,25 dihidroksivitamin D üretimi azalır, buna bağlı olarak intestinal Ca^{2+} emilimi de azalır.

Bu da kan Ca^{2+} düzeyini uygun aralığa getiren üçüncü mekanizmayı oluşturur (Şekil 1).



Şekil 2: PTH' un Ca²⁺ metabolizması üzerine olan etkisinin diagramatik ifadesi

Böbrekten Ca²⁺ geri Emilimi ile bağırsaklardan Ca²⁺ emiliminin moleküler mekanizmaları da bilinmektedir. Her iki durumda da epitel hücreleri (renal tubuler epitel ve intestinal epitel) aracılığıyla Ca²⁺ transportu meydana gelmektedir. Dolayısıyla mekanizma birbirine benzemektedir. Buna göre Ca²⁺ iyonları epitel hücrelerinin apikal zarlarında bulunan kalsiyum kanalları (TRPV5 ve TRPV6) aracılığıyla epitelyum hücrelerine giriş yaparlar. Epitel hücrelerine geçen Ca²⁺ iyonları hücre içi serbest kalsiyum dengesini bozmamak için kalbindin D (calbindin D) adı verilen bir proteine bağlanırlar. Buna göre Ca²⁺ iyonları kalbindin D proteinine bağlı olarak epitelyum hücrelerinin apikal membranlarından bazolateral membranlarına taşıdırlar. Bazolateral membranda bulunan Na- Ca²⁺ değişiminden sorumlu proteinler (sodium-calcium exchanger, NCX) ve CaATPaz enzimi yardımıyla Ca²⁺ iyonları epitel hücrelerinden dolaşıma aktarıdırlar. Kalbindin D proteini vitamin D' ye bağımlı bir proteindir. Vitamin D, TRPV5 ve TRPV6 proteinlerinin sentezlerini de etkilemektedir(98).

Fosfor

Serum fosfor düzeyleri sağlıklı insanlarda dar bir aralıkta tutulur. Fosfor vücutta, intraselüler enerji transferinin moleküler birimi olan adenzin trifosfatın (ATP), membran sinyal iletiminde ikincil mesajcılar olan siklik adenzin monofosfatın (cAMP), siklik guanozin monofosfatın (cGMP) ve oksijenin hemoglobinden disosiasyonunda kritik bir düzenleyici olan 2,3-difosfogliseratın, DNA ve RNA'nın yapıtaşlarının bileşiminde bulunur. Bu bileşikler organizma için hayati öneme sahiptir.

Fosfor aynı zamanda önemli koenzimlerin (nikotinamid adenin dinükleotid gibi) fosfoprotein ve fosfolipidler gibi yapısal moleküllerin önemli bir parçasıdır. Bu nedenle vücut fosfor içeriğinin düzenlenmesi önemli bir homeostatik gereksinimdir ve göreceli olarak dar aralıktaki serum konsantrasyonları da bu görüşü desteklemektedir(99).

Toplam vücut fosforu 500-800 g (16.1-25.8 mmol)'dır. Bunun %85-90'ı kemiklerde bulunur. Toplam plazma fosforu 12 mg/dl'dir ve bu toplamın üçte ikisi organik bileşikler, kalanı ise çoğunluğu ise PO₄³⁻, HPO₄²⁻ ve H₂PO₄¹⁻ şeklinde olan inorganik fosfordur.

Normalde kemiklere giren ortalama fosfor miktarı 3 mg/kg/gün iken rezorbsiyonla buna eşit miktarda fosfor kemiklerden ayrılır. Diyetle fosfor alımı özellikle proteinler aracılığı ile olur. Böbrekleri normal olarak işlev gören sağlıklı kişilerde vücudun total fosfor dengesi nötral bir seyir izler. İdrar yolu ile atılan fosfor miktarını, kemik dokusu ve intestinal sistemden ekstraselüler sıvıya geçen fosfor miktarı belirler. Bazal şartlar altında yetişkinlerde diyetle alınan kadar fosfor idrar ile atılır. Renal fonksiyon, kapasitesinin %20 ile % 25' inin altına düştüğü zaman diyetle alınan kadar fosforun atılması güçleşir. Bunun sonucunda fosfor tutulumu gelişir ve serum fosfor düzeyi yükselir. Bu kişilerde fosfor içerikli diyetlere kısıtlama getirilerek durum telafi edilmeye çalışılır.

Yukarıda ifade edildiği gibi fosfor homeostazının sağlanması için bağırsak ve böbrek epitel hücreleri tarafından koordineli bir şekilde fosfor transportu gerçekleştirilmelidir. Epitel hücrelerinin apikal membranları boyunca Pi taşınması üç çeşit taşıyıcı protein aracılığıyla gerçekleşir. Bu proteinler SLC34 protein ailesinin üyeleridirler. Bu proteinlerden NaPi-IIa (SLC34A1) ve NaPi-IIc (SLC34A3) böbrek proksimal tübüllerinin epitel hücrelerinde sentez edilirler ve bu epitel hücrelerinin fırça kenar membranlarına lokalize olurlar. Görevleri böbrek proksimal tübüllerinde fosfor geri emilimini sağlamaktır. Buna karşın NaPi-IIb taşıyıcı proteini (SLC34A2) bağırsak epitel hücrelerinde sentezlenir ve bu epitel hücrelerinin fırça kenar membranlarına lokalize olurlar. Bu taşıyıcı protein de diyetle bağırsak lümenine geçen fosforun emiliminde rol alır (100). Fosfor metabolizmasının düzenlenmesi açısından PTH ile fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) olarak isimlendirilen iki hormon ana elemanlar olarak işlev görmektedirler. Bunların yanında kemik dokusunun ana hücreleri olan osteoblastlar aracılığıyla kemik dokusuna fosfor alınımında dolayısıyla iskelet sisteminin mineralizasyonunda rol oynayan başka bazı faktörler de tanımlanmışlardır.

Bu şekilde fosfor metabolizmasının regülasyonunda rol alan proteinlere/faktörlere **fosfatoninler** denir. Bunların başlıcaları; X kromozomu üzerinde bulunan endopeptidazlara homoloji gösteren fosfat düzenleyici gen (PHEX), matriks ekstraselüler fosfoglikoprotein (MEPE) ve dentin matriks protein 1 (DMP1) faktörleridir(101).

Plazmadaki inorganik fosfor glomerullardan süzülür ve süzülen P'un %85-90'ı geri emilir. Geri emilimin çoğunluğu proksimal tübüllerde etkin taşıma işlemi ile olur

ve bu etkin taşıma işlemi güçlü bir şekilde paratiroid hormon ile inhibe edilir. Paratiroid hormonu proksimal tübüllerde epitel hücrelerinin apikal ve bazolateral membranlarında bulunan reseptörlere bağlanır. İlişkili reseptörlerin PTH ile uyarılması sonucunda epitelyum hücrelerinin fırça kenar (apikal) membranlarında bulunan NaPi-IIa taşıyıcılarının miktarında azalma meydana gelir. Bunun sonucunda üriner fosfor atılımı artar (100).

Diyetle yüksek miktarda fosfor alınması da apikal membrandaki NaPi-IIa taşıyıcı yoğunluğunu düşürür.

Fosfor metabolizmasının düzenlenmesi açısından önemli olan ikinci hormon FGF23' tür. FGF23 fosfatürik hormonu, baskın olarak osteositler tarafından sentezlenen 32 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Temel etkinliği, böbreklerde sodyum bağımlı fosfat geri emilimini inhibe etmektir. Bunu NaPi-II taşıyıcı proteinlerinin ekspresyon düzeylerini düşürerek sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanında FGF23' ün proksimal tübüllerde meydana gelen 1α -hidroksilaz aktivitesi üzerine de inhibe edici bir etkisi vardır. FGF23 hormonunun bu etkinliği sonucunda fosfatüri ve dolaşımdaki $1.25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ seviyesinde düşme meydana gelir. $1.25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ bileşiğinin dolaşımdaki seviyesinin düşmesi intestinal olarak fosfat emilimini düşürür. Bu mekanizmalar aracılığıyla FGF23 hormonu dolaşımdaki fosfat düzeyinin düzenlenmesine katkıda bulunur. FGF23 hormonunun sentezi ve işlevi üzerinde etkin olmaları nedeniyle PHEX, MEPE ve DMP1 faktörleri de fosfor metabolizması açısından önemlidirler. Ancak bu faktörlerin FGF23 hormonunun sentezi ve işlevi üzerine olan etkilerinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Dolaşımdaki fosfat ve $1.25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ bileşiklerinin seviyelerinde meydana gelen yükselmelerin FGF23 hormonunun sentezini arttırdığı saptanmıştır.

Dolayısıyla dolaşımdaki fosfat ve $1.25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ bileşikleri ile FGF23 hormonu arasında karşılıklı olarak birbirini düzenleme şeklinde döngüsel bir ilişki vardır (98,102,103).

Fosfor hemostazı bakımından vitamin D sterolleri de son derece önemlidirler. D vitamini sterolleri, bağırsak epitel hücrelerinin apikal (fırça kenar) membranlarında sodyum-fosfor kotransportunu arttırmak suretiyle bağırsaklardan fosfor emilimini teşvik ederler. Bunun yanında diyetle alınan dolayısıyla dolaşıma katılan fosfor düzeyi, böbreklerde üretilen 1α -hidroksilaz ve kalsitriyol bileşiklerinin üretim düzeylerini

etkilemektedir. Dolayısıyla fosfor düzeyi ile vitamin D sterollerini arasında da karşılıklı olarak birbirlerinin konsantrasyonlarını düzenleme ilişkisi bulunmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, fibroblast growth factor 23 (FGF-23)-klotho gen aktivitesinin kalsiyum ve fosfat homeostazının sistemik regülasyonunda önemli bir rolü olduğu tespit edilmiştir (103,104). Klotho geni tarafından iki molekülün üretimi düzenlenir. Bunlardan biri membran bağlı form iken diğeri dolaşımdaki formudur. Dolaşımdaki form bir hormon gibi davranarak yüksek afiniteli reseptörlere bağlanır ve intraselüler insülin/insülin-like growth factor-1 (IGF-1) sinyal kaskadını inhibe eder (105). İkinci olarak Klotho geni, renal distal tübüllerde bir transmembran proteini kodlar ve bu protein, yukarıda da bahsedildiği gibi renal fosfat geri emilimini suprese eden bir hormon olan FGF-23' ün reseptörlerini bağlar ve onların FGF-23'e karşı olan afinitelerini artırır yani bir kofaktör olarak görev yapar. Ayrıca Klotho proteini renal tübüler epitel hücrelerinde Ca²⁺ transportunu sağlayan kalsiyum kanallarını (TRPV-5) aktive ederek kalsiyum reabsorpsiyonunu da düzenler (106).

Klotho proteini hücreleri ve dokuları da oksidatif stresten korumaktadır ve organizmanın yaşlanma sürecini düzenlemektedir (107,108). Fare modelleri üzerinde yapılmış çalışmalarda klotho geni mutasyonunun, erken yaşlanma, hiperfosfatemi, ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyonla karakterize bir fenotiple ilişkili olduğu saptanmıştır (109). Buna ek olarak yapılmış olan bir çalışmada Klotho geni hiç olmayan faredeki fenotipin düşük fosforlu diyetle tersine döndüğü tespit edilmiştir (110). Yine FGF-23-klotho aktivitesi olmayan farelerde yapılmış çalışmalarda, renal tübüllerde FGF-23' ün suprese edici etkisinin kaybolduğu ve dolayısıyla sodyum fosfat kotransport aktivitesinin arttığı, renal fosfat geri emilimi artarak vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonunun kolaylaştığı anlaşılmıştır (111). Dikkat çekici olan bir diğere nokta ise Klotho geni allellerinin de (örn. KL-VS olarak adlandırılan Klotho geninin fonksiyonel bir varyantı) erken başlayan koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (112,113).

Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen üç hormondan kısaca bahsetmek gerekirse;

1. Paratiroid hormon
2. Kalsitriyol
3. Kalsitonin

Paratiroid Hormon (PTH)

Paratiroid bezlerince sentezlenir. PTH sentezleyen ve salgılayan hücreler "esas hücrelerdir.

PTH, 115 amino asit kalıtı içeren daha büyük bir molekülün bir parçası olarak sentezlenir.(pre-pro-PTH) Bu prepro-PTH endoplazmik retikuluma girince 25 amino asit kalıtı içeren bir lider dizgi N ucundan 6 amino asit kalıtı daha ayrılır ve 84 amino asitli polipeptid PTH salgılayıcı taneciklerde paketlenerek esas hücrelerin temel salgı ürünü olarak salınır.

A.Sentezin Düzenlenmesi

PTH'nın sentezi ve arkasından salınması, karmaşık bir süreçle, plazma Ca^{2+} 'u tarafından düzenlenir. Kalsiyum'da ani bir düşüş, PTH mRNA'nın belirgin artışı ve takip eden PTH sentez hızının artışı ile sonuçlanır. Ca^{2+} ' un gen transkripsiyonu, m RNA stabilitesi ve m RNA translasyonu düzeylerindeki etkileri ileri sürülmüştür.

Deneysel sistemlerdeki hücrelerde veya inkübasyon ortamlarında sentezlenen proPTH'ın yaklaşık %80-90' ı intakt PTH gibi kabul edilemez. Bu bulgu, sentezlenen proPTH' nın büyük bölümünün hızla yıkıldığı sonucuna götürmüştür. Ca^{2+} derişimi düşükse yıkım hızının azaldığı, yüksekse arttığı daha sonra keşfedilmiştir.

1,25- dihidroksikolekalsiferol ' de PTH gen aktivitesinin düzenlenmesinde anahtar bir rol oynar. 1,25-dihidroksikolekalsiferol reseptör kompleksi , PTH geninin promotor bölgesinde bulunan özgül bir veya daha çok vitamin D yanıt elemanlarına (VDRE) bağlanarak genin transkripsiyonunu baskılar. Böylece, 1,25-dihidroksikolekalsiferol ,PTH mRNA ve proteinin daha az üretilmesine yol açar. Bu etki, Ca^{2+} homeostazı için daha çok PTH üretilmesinin gerektiği hipokalsemide iptal olur. Ayrıca PTH sentezi, paratiroid bezlerdeki PTH üreten esas hücrelerin boy ve sayısının artışıyla artırılır.Bu durum, uzamış hipokalsemi veya 1,25-dihidroksikolekalsiferol eksikliğinde ortaya çıkar.

B.Metabolizmasının Düzenlenmesi

PTH' un normal plazma düzeyi 10-55 pg/ml'dir. PTH'un yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakikadır; salgılanan polipeptid hızla karaciğer Kupffer hücreleri tarafından, olasılıkla biyolojik olarak aktif olmayan orta bölge ve karboksil ucu parçalarına ayrılır. Bu parçalar ve PTH daha sonra böbrekler tarafından temizlenir.

C.Salgılanmasının Düzenlenmesi

PTH salgılanması, ortamdaki iyonize kalsiyum derişimi ile ters orantılıdır. Serum PTH'sı, 7.5-10.5 mg/dl arası serum kalsiyum düzeyleri ile bağlantılı olarak doğrusal bir azalma gösterir. Bu algılama, paratiroid hücreleri üzerine yerleşik özgül bir G proteinine eşlenik Ca²⁺ reseptörü tarafından başlanır. G proteini etkinleştirilmesi fosfolipaz C β ' yı uyarır ve bu da IP₃ ,hücre içi Ca²⁺ 'u artırır ve bunu PTH salgılanması takip eder.

Serum kalsiyum düzeyi 10.5 mg/dl veya üzerinde iken, biyolojik olarak aktif PTH varlığı hiperparatiroidizm'in bir göstergesidir.

PTH salınması ile paratiroiddeki hücre içi c AMP düzeyi arasında doğrusal bir ilişki varken hücre içi kalsiyum ve c AMP düzeyleri arasında ters bir ilişki mevcuttur.

Kalsiyum bu etkisini, fosfodiesteraz üzerine olan bilinen etkisiyle (Ca²⁺ - kalmodüline bağımlı protein kinaz yoluyla) veya adenilat siklazı inhibe ederek benzer bir mekanizma üzerinden gösterebilir. Fosfatın PTH salgılanması üzerine hiçbir etkisi yoktur. Paratiroid bezinde 1.5 saat salgı yapmaya yetecek kadar hormon vardır ve bu nedenle hormon sürekli üretilip salgılanır.

PTH, molekül kütlesi yaklaşık 70 kDa olan tek bir zar reseptör proteinine bağlanır. Bu reseptör, görüldüğü kadarıyla kemik ve böbrekte birbirinin aynı olup hedef dışı hücrelerde bulunmaz.

PTH' nın artmış düzeylerine günlerce devamlı olarak maruziyet osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunda artışa yol açar. Bu etkisi sonucunda kemikten kalsiyum ve fosfatın salınımı uyarılır. Ancak hayvanlarda veya osteoporotik hastalarda PTH'nın aralıklı olarak günlerce uygulanması kemik yıkımından çok kemik formasyonunda net bir uyarılmaya yol açar. Bu da osteoporoz tedavisinde düşük doz sentetik PTH kullanılmasına olanak sağlamıştır (114,115). PTH' nın östrojen ile kombine

kullanımının özellikle omurga ve kalçada olmak üzere trabeküler kemikte önemli bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (116).

PTH reseptörleri olan osteoblastlar ve stromal hücre prekürsörleri PTH'nın kemik olusturucu etkilerinde çok önemlidir. PTH reseptörleri olmayan osteoklastlar ise kemik yıkımında aracılık eder. Osteoklastların PTH aracılığı ile uyarılmasının indirekt olduğuna inanılır. Bu olay kısmen osteoblastların osteoklastları aktive etmek için salgıladıkları sitokinler (IGF-1, IL-6, GM-CSF vb) üzerinden gerçekleşir. Özellikle IL-6, PTH' un indüklediği kemik rezorbsiyonunda ve formasyonunda (coupling) önemli bir mediatör olarak rol oynar (117). Fare modellerinde yapılmış deneylerde düşük doz PTH infüzyonunun serum IL-6 düzeylerini kemik rezorbsiyonunun diğer biyokimyasal markırlarındaki artışa paralel artırabildiği göstermiştir. Yine sıçan modellerinde yapılmış çalışmalarda, modellerin karaciğerine PTH perfüzyonu uygulanmış ve hızlı ve doz bağımlı olarak biyoaktif IL-6 ve IL-6 sR (Solubl reseptör) üretiminde artış saptanmıştır(118).

PTH; (1) kalsiyumun renal klirens veya atımını azaltır ve bu etkisi yoluyla, hücre dışı sıvıdaki derişimi artırır, (2) kemiğin hem organik hem inorganik fazlarını kapsayan çözülme hızını artırır ve bu da kalsiyumu hücre dışı sıvıya iter ve (3) 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini uyararak barsaktan kalsiyum emiliminin etkinliğini artırır . En hızlı değişiklikler, böbrek üzerine olan etki yoluyla sağlanırsa da en büyük etki,kemik üzerine olandır. PTH , renal fosfat klirensini artırır; yani, PTH' nın kemik ve böbrek üzerine olan net etkisi, hücre dışı sıvısı kalsiyum derişimini artırmak, fosfat derişimini azaltmaktır. Bu olay, plazmada kalsiyum ve fosfat derişimlerinin aşırı doymuş hale gelmelerini önler.

KALSİTRİYOL

D vitamini; dört halkadan oluşup B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikiser çiftbağlı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halkasistemi ile ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir.

Bunlardan en önemlileri diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol [D2 vitamini; 25(OH)D2] ve hayvansal kökenli deride kolesterolün

oksiteleme ürünü olan 7-dehidrokolesterolden (7DHC) türeyen kolekalsiferoldür [D3 vitamini; 25(OH)D3]. İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir.

Bitkisel kökenli D2 vitamini (ergokalsiferol) morötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilir. Kalsiyum ve fosfor homeostazını ve kemik mineralizasyonunu kontrol eden bir hormon olan 1,25(OH)2-D3 (kalsitriyol) 'ün sentezi için kullanılacak D vitamininin büyük bölümü, epidermisin malpighi katmanında, enzimsel olmayan, morötesi ışın aracılı fotoliz tepkimesi ile 7-dehidrokolesterol' den üretilir. Bu çevrimin boyutu, ışına maruz kalmanın şiddeti ile doğru, derideki pigmentasyonun büyüklüğü ile ters orantılıdır. Epidermiste yaşa bağlı bir 7-dehidrokolesterol kaybı görülmektedir ve bu durum, ileri yaşlarda görülen eksi kalsiyum dengesi ile ilişkili olabilmektedir.

D vitamini bağlayan protein denilen özgül bir taşıyıcı protein, vitamin D3'ü ve bunun metabolitlerini bağlar ve D3'ü, 25-hidroksilasyona uğrayacağı karaciğere taşır. Karaciğerde oluşan 25-hidroksikolekalsiferol (25(OH)-D3) dolaşıma girer ve vitamin D bağlayıcı proteinle böbreğe taşınır. Zayıf bir agonist olan 25- hidroksikolekalsiferol, böbrekte 1 α -hidroksilaz aracılığı ile hidroksilasyona uğratarak D vitamininin doğadaki en güçlü metaboliti olan 1,25(OH)2-D3 üretilir.(Şekil 7) Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)2D3, D vitamininin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenmemiştir.

1,25(OH)2D bileşiği vitamin D' nin aktif metabolitidir ve bağırsaklardan kalsiyum emilimini uyarmaktadır. Bu şekilde oluşan 1,25(OH)2D bileşiğinin paratiroid hücreleri, osteoblastlar ve intestinal enterositler bağlamında hücre içi etki mekanizması da bilinmektedir. Buna göre dihidroksile vitamin D bileşiklerinin sitozolik reseptörleri (vitamin D reseptörü, VDR) bulunmaktadır. Dihidroksile vitamin D bileşikleri öncelikle bu sitozolik reseptörlere bağlanırlar. Bu bağlanma ve etkileşmelerin sonucunda ilişkili genlerin transkripsiyonları artar veya azalır. Bunun yanında böbreklerde VDR aktivasyonuna bağlı olarak 50 genin (CaSR geni de dahil olmak üzere) transkripsiyonunun arttığı, 40 genin (renin geni de dahil olmak üzere) transkripsiyonunun azaldığı saptanmıştır. Bağırsak hücrelerinde ise VDR aktivasyonuna bağlı olarak kalbindin proteinin sentezi artar. Bu şekilde Ca⁺² emilimi artırılır. Normal koşullar altında kalsitriyolün (1,25(OH)2D) paratiroid bezi üzerine direk ve dolaylı etkileri vardır. Kalsitriyolün paratiroid bezinde pre-pro-PTH transkripsiyonunun azaltıcı

etki yapması, direk etkiyi ifade eden bir durumdur. Ayrıca kalsitriyol, intestinal Ca^{+2} emilimini ve kemik dokudan Ca^{+2} salınımını arttırıcı etkide bulunur. Sonuçta yükselen Ca^{+2} iyon konsantrasyonu paratiroid bezinden PTH salınımını azaltır. Bu da kalsitriyolün dolaylı etkisini ifade etmektedir.

1,25 (OH)₂ D₃ vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. Matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)₂ D₃ vitamini reseptörü bulunur. Hem PTH hem de 1,25(OH)₂ D₃ vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK (reseptör activator nucleus factor- K_b) ligandının üretimini uyandır.

RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyandır.

D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu ağırlaştırır ve presipite eder ayrıca ağırlı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır (119).

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bugün D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multiple skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (119,120).

Son yıllarda yapılan çalışmalar gösteriyor ki, aterosklerotik kalsifikasyon gelişimi osteogenesise oldukça benzerdir. Osteoregulator faktörlerin (1,25(OH)₂D₃,osteokalsin, PTH) arteriyel kalsifikasyon üzerindeki rolünü araştırmak üzere yapılan bir çalışmada, PTH ve osteokalsin düzeyleriyle vasküler kalsifikasyon arasında korelasyon saptanmazken, 1,25 dihidroksi vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) düzeyleriyle arasında ters bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır(114). Aynı zamanda bozulmuş intraselüler kalsiyum metabolizmasının konjestif kalp yetmezliği patogenezisinde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Zittermann ve ark. yaptıkları bir çalışmada, NYHA (New York Heart

Association) sınıflamasına göre ≥ 2 konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarla kontrol grubu karşılaştırılmış, konjestif kalp yetmezliğinin önemli bir göstergesi olan NT-proANP (N-terminal pro-atrial natriüretik peptid) düzeyleriyle 25-hidroksi vitamin D ve kalsitriyol (1,25(OH)2D3)düzeyleri arasında ters bir korelasyon tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada yükselmiş fosfor ve PTH düzeyleri, azalmış serum 1,25(OH)2D3, 25-hidroksi vitamin D ve kalsiyum düzeyleriyle birlikte. Sonuç olarak, düşük vitamin D düzeylerinin kardiyak kontraktiletiyi azalttığı ve konjestif kalp yetmezliği gelişimine katkıda bulunan bir faktör olduğu hipotezi öne sürülmektedir (121).

KALSİTONİN

Serumdaki iyonize kalsiyum düzeylerindeki artışa cevap olarak tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden salgılanır. Polipeptit yapısındadır ve 32 amino asit kalıtı içerir. Temel hedef organ olan kemiklerde rezorpsiyonu kısıtlayarak (in vitro osteoklast etkinliğini inhibe ederek) kalsiyum ve fosfor kaybını önlemekte, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini azaltmaktadır. Kalsitoninin osteoklastlar üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak c-AMP üretimini artırdığı ve kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (122). Ayrıca böbreklerde kalsiyum ve fosforun tübüler geri emilimini azaltarak renal klirenslerini artırır. Kalsitonin salınması, serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu tarafından düzenlenir. 10 dakikadan daha kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir. Post menopozal osteoporozun erken ve ileri safhaları, kemiğin paget hastalığı, şiddetli hiperkalsemilerde (malignitelere bağlı) kalsitoninin klinik kullanımı mevcuttur. Ayrıca kalsitonin, medüller tiroid kanserinin tanı ve takibinde kullanılan onkolojik bir markır olma özelliğine de sahiptir (123).

2.3. VASKÜLER KALSİFİKASYON

Tanım

Vasküler kalsifikasyon, arteriyel duvarda kemiktekine benzer biyoapatit formunda kalsiyum fosfat depolanması şeklinde tanımlanabilir (124). Üremik hastalarda (son dönem böbrek yetmezliği gibi) sistemik kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki bozukluklara bağlı kardiyak, vasküler ve diğer yumuşak dokularda görülen patolojik kalsifikasyon tipine "Metastatik kalsifikasyon", kalsiyum fosfor imbalansı olmaksızın

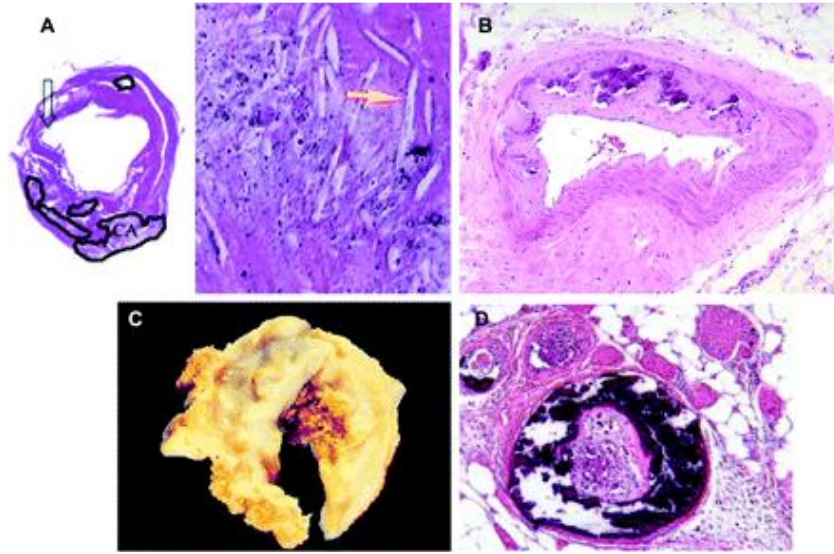
hasarlanmış dokularda oluşan (Nekrotik dokular,aterosklerotik plaklar gibi) patolojik kalsifikasyon tipine ise Distrofik kalsifikasyon " adı verilmektedir. Vasküler kalsifikasyon özellikle son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda kardiyovasküler hastalığın mortalitesi ile yüksek oranda ilişkilidir (125).

Vasküler kalsifikasyon damar duvarında iki tabakada oluşabilir: İntima ve medya. Bu iki kalsifikasyon alanı farklı antitelere sahiptir. İntimal kalsifikasyonlar, aterosklerotik plağın içinde oluşan dağınık yama tarzında depolanmalar olarak görülürler. İntimal kalsifikasyon yayılımcı karakterdedir ve aterosklerotik tıkaçıcı lezyonlardan sorumludur. Aksine, medial kalsifikasyonlar intimal kalsifikasyondan bağımsız olarak oluşabilir ve elastin fiberlerle ilişkili olarak çizgisel devamlı depolanmalar olarak görülürler (125). Medial kalsifikasyonda öncelikle aorta, ardından perifer damarlara doğru tutulum genişler. Son dönem böbrek yetmezliğinde vasküler kalsifikasyon önce düz kas hücrelerinin olduğu media tabakasında, sonrasında aterosklerotik plakların bulunduğu intima tabakasında gözlenir.

Geniş elastik damarlarda (özellikle aorta), kalsifikasyonunun zararlı hemodinamik sonuçları olduğu öne sürülmektedir. Bu etkiler artmış arteriyel sertlik (stiffness) ile ilişkilidir ve bu da artmış aortik atım dalga hızı ile sonuçlanır ve periferde doğru ilerleyen bir arteriyel basınç dalgası başlatır. Damarlarda esneklik kaybının olduğu durumlarda, yüksek dirençli arteriollerde dalga yansıması oluşur. Arterler sertleştiğinde nabız dalga hızı artar, erken yansıyan dalgalar diyastolik kan basıncından ziyade sistolik kan basıncını artırır. Bu durum sol ventrikül iş yükünde artış, sol ventrikül hipertrofisi, artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı ve subendokardiyal iskemi ile sonuçlanır. Bu etkiler kalsifikasyon miktarı ile orantılıdır (126).

Vasküler Kalsifikasyonun Kardiyovasküler Sonuçları:

- Kardiyak kalsifikasyon
- Periferik arteriyel sistemde kalsifikasyon ve artmış stiffness (sertlik)
- Baroreflaks sensitivite ve otonomik fonksiyonlarda bozulma
- Mikrosirkülasyonda vasküler kalsifikasyon

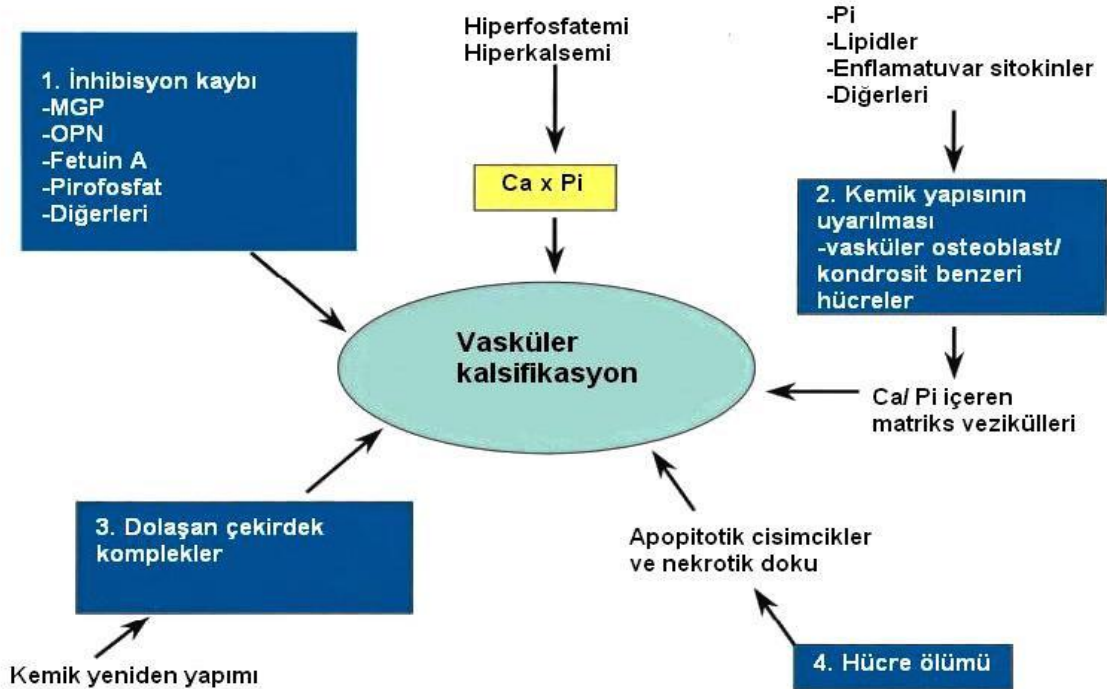


Şekil 3: Vasküler Kalsifikasyon Tipleri;

A. Aterosklerotik kalsifikasyon (Kolesterol kristalleri okla gösterilmiştir) **B.** Medial kalsifikasyon (Arteryel duvar media tabakasında) **C.** Valvüler Kalsifikasyon (Stenotik biküspid aortik kapak) **D.** Kalsiflaksi (Kalsifik üremik arterilopati, küçük damarların ve cilt altı dokunun metastatik kalsifikasyonudur) (123).

Vasküler kalsifikasyon oluşum mekanizmaları

Vasküler kalsifikasyonun birbirine bağlı birçok özel mekanizmalarla aktif olarak düzenlendiği düşünülmektedir (Şekil 3).



Şekil 4: Vasküler kalsifikasyonun oluşumunda rol oynadığı düşünülen teoriler (125).

1. İnhibisyon kaybı, dolaşımdaki veya dokudaki inhibitörlerin eksikliği apatit kristalizasyonuna yol açar. 2. Vasküler düz kas veya ana hücrelerde kemik yapısının oluşumunun uyarılması. 3. Aktive yeni kemik oluşumu esnasında salınan, dolaşımdaki çekirdek yapılar. 4. Hücre ölümü ile salınan ve çekirdek oluşturan apoptotik cisimcikler ve nekrotik yapılar. **MGP**;Matriks G1a protein, **OPN**;Osteopontin.

Yapılmış birçok çalışma yüksek serum Ca ve Pi konsantrasyonunun vasküler kalsifikasyonu önemli derecede arttırdığını öne sürmektedir. Özellikle hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcısı (Sevelamer) ile yapılan güncel çalışmalar, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılarla karşılaştırıldığında torasik aorta ve koroner arterlerdeki vasküler kalsifikasyonu önemli derecede azalttığını göstermektedir (127). Diyaliz hastalarında Ca- Pi dengesizliği ile kardiyovasküler hastalık nedenli mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir. Yapılan analizlerde, CaxP ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır. CaxP, 70-75 mg²/dL² arasında olduğunda ölüm riski 1,5 kat, 80 mg²/dL² nin üzerinde olduğunda ise 1,8 kat artmaktadır (128).

İn vitro çalışmalarda, insan vasküler düz kas hücresi (VSMCs) yüksek inorganik fosfat (Pi) düzeylerine maruz bırakıldığında, ekstrasellüler matriksle ilişkili bir Ca-PO₄ çöküntüsü oluşur. Artmış hücre dışı Ca düzeyi de benzer etkilere sahiptir. İnsan VSMCs, yüksek Ca ve Pi içeren solüsyonlarda bekletildiğinde kalsifikasyon üzerine etkilerinin sinerjik olduğu görülmüştür (129,130). Bu sürecin bir Na-PO₄ (NPC, sodyum bağımlı fosfat kotransport) taşıyıcı antagonisti olan **Fosfonoformik asit** ile inhibe edilmesi, kalsifikasyonun fosfatın hücre içine alınımına bağlı aktif bir süreç olduğunu düşündürmektedir (131). Artmış hücre içi Pi, kalsifikasyonu **core binding factor 1** (Cbfa-1) aracılığıyla uyarmaktadır. Cbfa-1 osteogenezin asıl transkripsiyonel düzenleyicisidir (129,130). VSMCs ve osteoblastlar mezenkimal prekürsörlerden gelişirler ve Cbfa-1' in osteogenetik farklılaşma ve kalsifikasyonda etkili olduğu ve osteopontin, osteokalsin ve kemik matriks proteinlerinin salınımına yol açtığı düşünülmektedir.

Vasküler kalsifikasyonun tek sorumlusu hiperfosfatemi değildir. Vasküler düz kas hücrelerinin osteoblastik transformasyondan ve kemik matriks proteinlerinin salınımdan sorumlu bazı ilave faktörlerde tanımlanmıştır. (Okside LDL, TNF α , fibronektin, TGF-1 α , kalsitriyol, kollajen 1 gibi) Aynı zamanda damar duvarında hücre ölümü ve apoptoz da kalsiyum ve fosfora hücre geçirgenliğini artırarak kalsifikasyonu başlatabilir. (Distrofik kalsifikasyon) Hipertansiyon, kronik sıvı yüklenmesi, renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu da hemodinamik değişiklikler ve kronik vasküler hasar oluşturmak yolu ile kalsifikasyon sürecine katkıda bulunabilir.

Çeşitli çalışmalar üremik hastaların serumlarında prekalsifik faktörlerin varlığını öne sürmektedir. Üremik serumun in vitro sıgır VSMCs de kalsifikasyonu arttırdığı görülmüştür (131). Bu prekalsifik faktörlerden biri kemik morfogenetik protein 2 (BMP-2) dir. BMP2 mezenkimal stemcell hücrelerinde potent osteogenetik farklılaşma faktörüdür. Kalsifiye insan arterlerinde BMP2 ekspresyonu saptanmıştır.

Üremik serumda BMP2 düzeyi normal serumdakinden iki katı fazla saptanmıştır (132). Serum lipitleri bir diğer olası vasküler kalsifikasyon uyarıcısıdır. Üremik hastalarda sıklıkla LDL düzeyi yükselmiştir ve üremik stres okside LDL konsantrasyonunun artışı ile sonuçlanır ki bu da oldukça reaktiftir ve aterojenik özelliğe sahiptir. Asetilize LDL' nin in vitro VSMCs'de osteogenetik farklılaşmayı geliştirerek kalsifikasyonu uyardığı gösterilmiştir (133).

2.4. GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ

Gama glutamil transferaz (Gama glutamil transpeptidaz) (GGT) eritrositler dışında tüm hücre membranlarında (Karaciğer, safra kanalı epitelyum hücreleri, böbrek proksimal tübül epitel hücreleri, pankreas, kalp, beyin, akciğer, prostat gibi) bulunan bir enzimdir (134). GGT glikoprotein yapıda olup, molekül ağırlığı 68,000 daltondur. Gama glutamil gruplarını gama glutamil peptidlerden diğer peptidlere taşır. GGT aynı zamanda hücreler için önemli bir antioksidan ajan olan glutatyon'un hem kullanımında hem de yıkılımında rol oynamaktadır.

Çocuklarda GGT düzeyi bir yaşına kadar çok yüksektir, dört yaşından sonra normal erişkin düzeylerine benzemektedir. 60 yaşın üzerinde tekrar artış gösterir. Karaciğer hastalıklarının tanısında duyarlı olup özgüllüğü düşüktür. GGT özellikle alkole bağlı karaciğer hasarının ve hepatobiliyer disfonksiyonun önemli bir göstergesidir (8,9). Alkol alan kişilerde alkol kullanımını bırakmayı takip eden yaklaşık 3-4 hafta sonra serum GGT düzeyi düşer; düşmez ise karaciğer patolojisi gelişmiştir veya gizli alkol kullanımı söz konusudur. Kolestazda da GGT biriken safra asitlerinin deterjan etkisi ile hücre zarından serbest hale gelir. Seruma göre safrada GGT miktarı 100 kat fazladır. GGT düzeyinin artışına yol açabilen sebepler ise (135):

Karaciğer hastalıkları; Alkole bağlı karaciğer hastalığı, kolestaz, akut ve kronik hepatitler, karaciğer metastazları, kolanjitler.

Pankreas hastalıkları; Pankreatitler, pankreas kanseri, diyabetes mellitus.

Böbrek hastalıkları; Böbrek yetersizliği, renal tümörler, nefrotik sendrom.

Kalp hastalıkları; Akut koroner sendromlar, konjestif kalp yetersizliği.

İlaçlar; Antikonvülzanlar, kontraseptifler, barbitüratlar, analjezikler, antihiperlipidemik ajanlar, sedatifler, varfarin, antikoagülanlar.

Diğer nedenler; Hiperlipidemi, sigara, obezite, romatoid artrit, hipertiroidi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Guillain Barre sendromu ve radyoterapi.

GGT yüksekliğine ALP (Alkalin fosfataz) yüksekliğinin eşlik etmediği durumlarda birincil safra yolu hastalığı olasılığı zayıftır (136). Fakat bazen karaciğer yağlanması olduğu gibi ikisi de yüksek olsa dahi safra yolu hastalığı olmayabilir. Yapılan çalışmalarla GGT'nin mRNA'sının hepatoselüler kanser tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir.

GLUTATYON METABOLİZMASI

Glutasyon (GSH); glutamik asid, sistein ve glisinden oluşan, intraselüler konsantrasyonu daha fazla olan bir tripeptittir. Önemli bir indirgeyici ajan ve antioksidan olan glutasyon, hücrenin oksido-redüksiyon dengesini sürdürüp hücreleri endojen ve ekzojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır.

Proteinlerdeki SH (Sülfidril) gruplarının korunması ve bazı reaksiyonlarda koenzim olarak görev almasının yanı sıra amino asitlerin transportunda, protein ve DNA sentezinde de önemli rol oynar.

Glutasyon dokularda birbiriyle dengede bulunan, indirgenmiş glutasyon (GSH) ve okside glutasyon (GSSG) olmak üzere iki şekilde bulunur. İntraselüler GSH, selenyum içeren glutasyon peroksidaz enzimi ile GSSG'e dönüştürülür. Glutasyon sentezi 2 enzim ile gerçekleşir: 1.basamak enzimi Gama glutamil sistein sentetaz, 2.basamak enzimi Glutasyon sentetaz'dır. Glutasyon kompetitif olarak gama glutamil sistein sentetaz enzimini inhibe eder ki bu nonallosterik feedback inhibisyonudur (137).

Gama glutamil transpeptidaz (GGT) membran bağı transpeptidaz olup, glutatyonun hem kullanımında, hem de yıkılımlında rol oynamaktadır. Enzim 3 tip reaksiyonu katalizlemektedir:

a) Transpeptidasyon; gama glutamil kalıntısının bir akseptöre transferi

b) Ototranspeptidasyon; gama glutamil kalıntısı GSH' a transfer ederek gama glutamil GSH oluşumunu sağlama.

c) Hidroliz; alfa glutamil kalıntısının hidrolizi.

Glutatyon intrasellüler olarak sentez edilir. Aminoasidlerin varlığında gama glutamil transpeptidaz tarafından katalizlenen reaksiyonlar meydana gelir ve sonuçta gama glutamil amino asidler oluşur. Sistein en önemli gama glutamil grubunu alan amino asiddir. Bu reaksiyon metionin ve glutamin gibi aminoasidlerle de çok aktiftir.

Gama glutamil amino asidler hücre içine taşınır ve gama glutamil siklotransferaz ile 5 oxoprolin ve aminoasidi oluşturur. 5 oxoprolin, 5 oxprolinazın katalizlediği reaksiyonla glutamata dönüşür. Hücre içine alınan sisteinil-glisin, membran bağı bir dipeptidaz tarafından sistein ve glisin aminoasidlerini oluşturur. Sentetaz reaksiyonlarıyla sırasıyla gama glutamil sistein ve gama glutamil-sisteinil-gisin (glutatyon, GSH) oluşur ve oluşan glutatyon gama glutamil transpeptidaz (GGT) ile hücre dışına taşınır. Bu reaksiyonların tümüne birden **Gama glutamil siklusu** denir. İntrasellüler GSH, selenyum içeren GSH peroksidaz tarafından okside glutatyon (GSSG) dönüştürülür. Bu enzim aynı zamanda hidrojen peroksidi (H₂O₂) ve diğer peroksidlerin indirgenmesini de katalizler. Biyolojik sistemlerde, superoksid radikali ve H₂O₂ ara madde olarak oluşmaktadır. Bu maddeler organik peroksid oluşumuna yol açarak, reaktif oksijen türlerini meydana getirir. Bu olay da GSSG sentezini ve salınımını artırır (137).

Glutatyon metabolizmasında da belirtildiği gibi, GGT hücre içi antioksidan koruyucu mekanizmaların önemli bir ögesi olan glutatyonun (GSH) ekstrasellüler hidrolizine aracılık etmektedir (138). Bu işlem sürecinde GGT dipeptid sisteinil-glisini açığa çıkarır ve bu da plazma membranı dipeptidazları ile sistein ve glisine parçalanır. Sonuç olarak GGT aktivitesi öncelikle hücrelere, ana hücrel antioksidan olan glutatyonun hücre içi seviyelerini yeniden sağlayacak öncü moleküllerin yerine konacağı bir yol sağlar (139). Son zamanlarda yapılmış olan araştırmalarda gösterildiği

üzere, glutatyonun GGT aracılığı ile parçalanması sırasında sisteinil-glisinden açığa çıkan reaktif tiyolün, ferrik demirin [Fe(III)] ferröz demire [Fe(II)] indirgenmesini sağladığı belirlenmiştir. Dolayısıyla ile prooksidan reaksiyonları uyarıcı özellik içeren birer reaktif oksijen ürünleri olan süperoksit anyon ve hidrojen peroksidin ortaya çıkmasına yol açacak bir redoks döngüsü başlar. Sonuçta GSH/GGT bağımlı demir indirgenmesi ve oluşan prooksidan reaktif oksijen ürünleri aterosklerozun patogenezinde önemli bir mekanizma olan LDL oksidasyonuna yol açar (140). Yapılan çalışmalarda da GGT aktivitesi, otopsi çalışmalarında ve cerrahi endarterektomi yapılan hastaların aterosklerotik koroner, karotid ve serebral plaklarında histokimyasal olarak gösterilmiştir (138,140,11,12). Yine yeterli konsantrasyonlarda plak içerisinde varlığı gösterilen demir depo proteinleri (Ferritin,transferin) veya serbest demir tarafından GGT aktivitesinin muhafaza edildiği tespit edilmiştir(138).

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada serum GGT'sinin lipoproteinlerle ilişkili olduğunu göstermiştir. İnsan aterosklerotik plaklarında GGT aktivitesinin oksidize LDL ve CD68+ köpük (foam) hücreleriyle ortak lokalizasyonda olduğu tespit edilmiştir(141).

Bu aterosklerotik lezyonlarda yoğun GGT aktivitesinin arteriyel duvarda LDL'ye bağımlı GGT aktivitesinden ileri geldiği görüşü savunulmaktadır. Yapılan bir çalışmada toplam serum GGT aktivitesiyle β -lipoprotein (LDL,IDL,VLDL) bağlı GGT aktivitesinin hem sağlıklı kontrol grubunda hem de koroner arter hastalığı bulunan grupta doğru orantılı olarak artan değerleri olduğu gösterilmiştir(141). Bu çalışmayla artan serum GGT aktivitesinin, GGT bağlı β -LP' lerin aterosklerotik plağın içine akışının artışına yol açtığı hipotezi desteklenmiştir (142,138,12).

2.5. ÇKBT İLE KORONER ARTERLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KALSİYUM SKORU

Akut koroner sendromların çoğunun kritik darlığa yol açmayan aterosklerotik plakların yırtılması sonucu geliştiği bilinmektedir(143). Bu nedenle, KAH nin erken tanınması, hem ilerlemesinin hem de komplikasyonların engellenebilmesi açısından büyük önem taşır. Kalbin sürekli hareketi, statik görüntülenmesini teknik olarak zorlaştıran bir faktördür. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi yöntemler kardiyovasküler görüntülemede değerli bilgi sağlama konusunda büyük potansiyele sahiptir (143). Elektron ışınli (beam) tomografi (EBT),

çok kesitli bilgisayarlı tomografi (CKBT), EKG ile senkronize görüntüleme ve rekonstruksiyon yöntemlerinin geliştirilmesi girişimsel olmayan koroner görüntülemeye olanak sağlamıştır. Bu görüntüleme yöntemleri daha hızlı volum taraması yapabilmekte, yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlük sağlamaktadır(144). Kesit elde etme hızı, hasta için nefes tutma süresini ve inceleme zamanını kısaltırken vasküler görüntüleme için gerekli kontrast madde miktarını da azaltmıştır (145). Kesit sayısının 16 ve 64'e yükseltilmesi CKBT'de submilimetrik çözünürlüğe olanak sağlamıştır. Kontrastlı CKBT anjiyografi ile kalbin, submilimetrik uzaysal çözünürlük ve çift tüp-çift dedektörlü CKBT cihazlarının geliştirilmesiyle 83 msn'ye dek inen zamansal çözünürlük ile araştırılabilmesi, miyokard ve koroner arterlerin yüksek çözünürlükle morfolojik değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır.



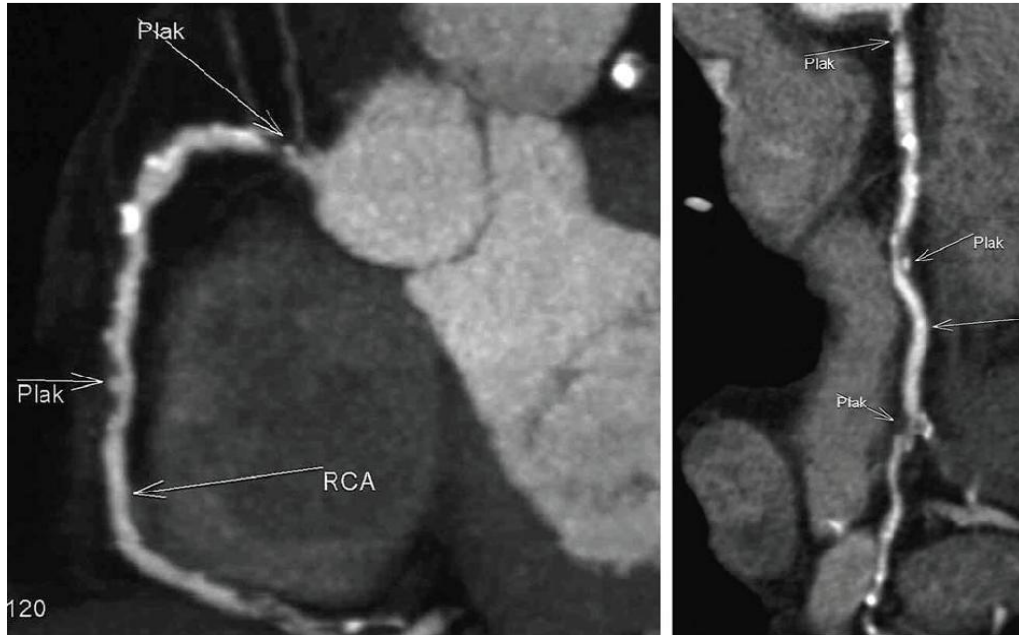
Şekil 5: CKBT ile miyokard ve koroner arterlerin görüntülenmesi

Çok kesitli BT ile, koroner kalsifikasyonların ölçümü yanı sıra koroner lümenin, damar duvarının ve plak morfolojisinin değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Bu da, akut koroner sendroma neden olabileceği olası yüksek olan yırtılabilir (vulnerable) plakların görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Çok kesitli BT aterosklerozun invaziv olmayan görüntülenmesinde giderek daha sık başvurulan yöntem olmaktadır. Koroner BT çalışmalarının büyük bölümü EBT ile gerçekleştirilmiş olsa da, teknolojik gelişmeler CKBT'nin de koroner görüntülemeye kullanılmaya başlamasına neden olmuştur. Çok kesitli BT'lerde her bir rotasyonda eşzamanlı birçok kesit elde etmek mümkündür. Bu sistemler yüksek temporal ve uzaysal çözünürlükte iki ve üçboyutlu görüntülemeye olanak sağlamaktadır (146). Çok kesitli BT'nin kalp görüntülenmesinde başarılı kullanımı, uygun görüntüleme teknikleri ile rekonstruksiyon

yöntemlerinin uygulanmasına ve yöntemin kısıtlılıklarının uygulayıcılar tarafından bilinmesine bağlıdır (147).

Kalsiyum skorlama

Koroner ateroskleroz varlığının araştırılmasında duyarlılığı yüksek invaziv olmayan bir yöntemdir (148). İnceleme kontrast madde kullanılmadan 5 saniye gibi kısa bir sürede tamamlanır. Damar duvarındaki kalsiyum, yüksek atenuasyonu nedeniyle hemen tanınır. Kalsiyum skorlama için eşik değer 90-130 HU'dur. Skorlama Agatston skorlama sistemine göre yapılır. Koroner kalsifikasyonun yokluğu, ateroskleroz ve stenotik koroner arter hastalığı olmaması lehine oldukça yüksek negatif öngördürücü değere sahiptir (149,150). Koroner kalsifikasyonun varlığı ve derecesi ile stenotik hastalığın yeri ve derecesi arasındaki ilişki konusunda araştırmalar yapılmıştır (151); ayrıca, kararsız angina, miyokard infarktusu, revaskularizasyon ihtiyacı ve koroner ölüm gibi durumlar için yüksek riskli hasta grubunu belirlemedeki rolü araştırılmıştır (152). Yaş ve cinsiyet faktorlerinin de koroner arter kalsifikasyon miktarı üzerine etkileri araştırılmıştır (153). Meta-analizlerde, asemptomatik hastalarda saptanan koroner kalsifikasyonların yalnızca major kardiyak olaylarda hafif artmış riske yol açtığı sonucuna varılmıştır (154,155). Kardiyak kateterizasyonla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, koroner kalsiyum skorlama ölçümlerinin koroner arter stenozunu öngörmedeki rolünün orta derecede olduğu bulunmuştur.



Şekil 6: Sağ koroner arterde değişik oranlarda stenoza sebep olan multipl yumuşak ve kalsifik plaklar görülüyor.

Kalsiyum skorunun sıfır olması anlamlı koroner arter hastalığı riskini %95 oranında dışlayabilmektedir. Koroner arter kalsifikasyon varlığı ve miktarı kalsifiye olan ve olmayan plak yükü hakkında ve kırılğan plak miktarı hakkında bir gösterge olarak düşünölebilir. Koroner arter kalsifikasyonunun derecesi bir risk faktörü olarak kontrol edilebilir ve gelecekte geleneksel Framingham risk sınıflandırması şemasına girebilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine Haziran 2007- Ocak 2013 yılları arasında başvuran kronik iskemik kalp hastalığı on tanısıyla CKBT ile koroner arter görüntülenmesi istemi yapılmış hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosya bilgilerinden GGT,kalsiyum,fosfor değerleri alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, diyabet bilgileri alındı. Koroner anjio bt raporları incelendi, mevcut raporlardan hastaların CACS (koroner arter kalsiyum skoru), plak volumu ve bu bilgilerin yaş ve cinse göre değerlendirilmesi ile oluşturan tabloya göre elde edilen koroner hadise riskine dair parametreler alındı.

Yaşı 35-70 arasında olmayan, bilinen koroner arter by-pass cerrahisi geciren veya koroner arterlere stent takılmış olan hastalar, koroner arter kalsiyum skorlarına göre kardiyovasküler hastalık riskleri hesaplanmadığından dolayı çalışmaya alınmamışlardır. Hastaların CACS hesaplama tekniği ve risk tablosu aşağıda belirtilmiştir.

TEKNİK: 16 dedektorlu MDCT ile EKG ile senkronize 1mm kesit kalınlığı, 0,75 mm kolimasyon ve 0,5 mm rekonstruksiyon aralığı ile kontrastsız volumetrik aksiyel kesitler alınmıştır. Kalsiyum skorlaması sol ana koroner arter, sol ön inen arter, sirkümfleks arter, sağ ana koroner arterde “Siemens Kalsiyum Scorlama Software” kullanılarak Aganston skorlamasına göre değerlendirilmiştir.

Tablo 2:Yaş ve cinsiyete göre risk tayini

ERKEK

SKOR	Yaş <40	40-50	50-60	60-70+
0	D	D	D	D
1-10	O	D	D	D
11-100	O-Y	O	O	O
101-400	Y	Y	O-Y	O
>400	Y	Y	Y	Y

KADIN

Yaş <50	50-60	60-70	>70
D	D	D	D
O	D	D	D
O-Y	O	O	D
Y	Y	O-Y	O
Y	Y	Y	Y

Damar tıkanıklığı ve kalp krizi riski : D-düşük risk, O-orta derece risk, Y-Yüksek risk

Çalışmaya alınan hastaların temel olarak cacs ve koroner hadise riski ile GGT, kalsiyum ve fosfor değerlerinin ilişkisi değerlendirilmiştir.

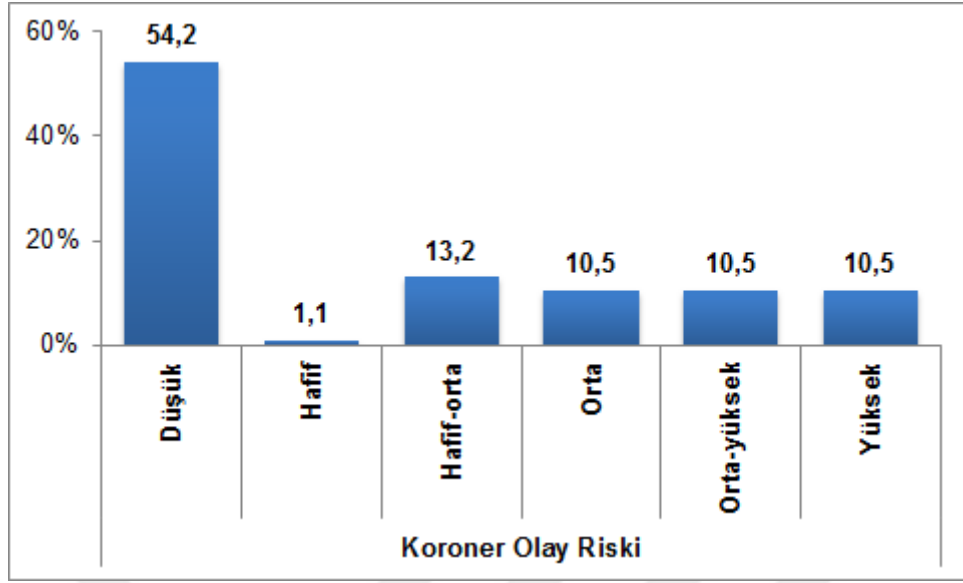
İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler parametrik test koşulu sağlanamadığından Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Bağımsız iki grupta karşılaştırılan sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız ikiden çok grupta sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Tukey testi ile, nonparametrik testte Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. Sayısal değişkeni belirleyen faktörler Lineer Regresyon Analizi Backward Metot ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

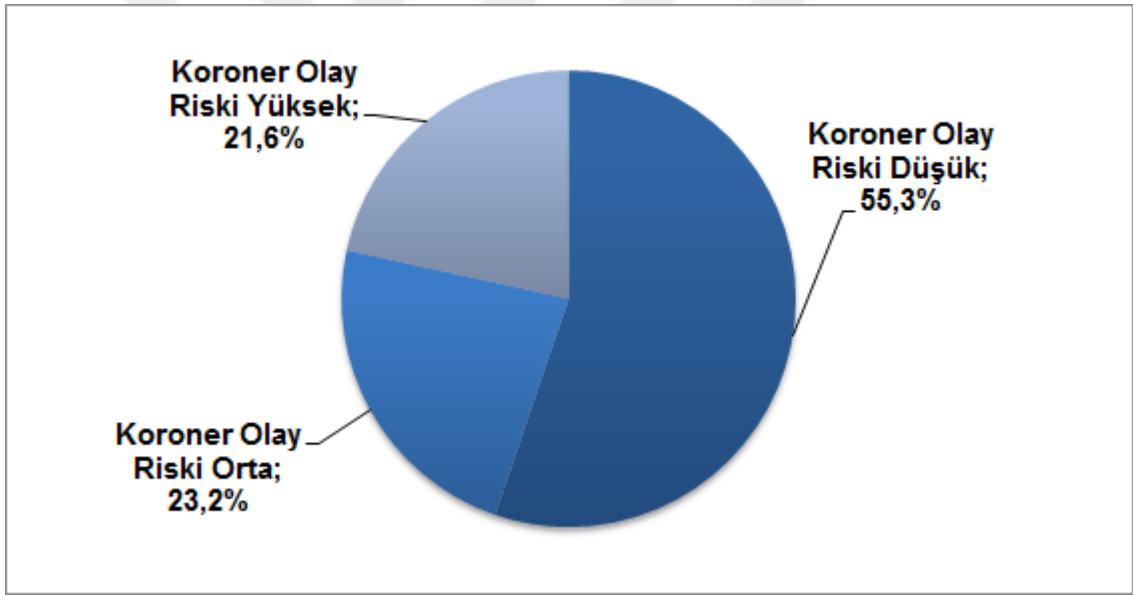
Çalışmaya kronik iskemik kalp hastalığı ön tanısıyla çok kesitli BT ile koroner arter görüntülemesi yapılan 104 erkek, 86 kadın toplam 190 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 53,6±9,0 yılıdır. Değerlendirilen plak volümü ortalaması 126,1±296,2, CACS ortalaması 139,5±358,2'dir. Koroner olay riskleri %54,2 düşük, %1,1 hafif, %13,2 hafif-orta, %10,5 orta, %10,5 orta yüksek, %10,5 yüksek değerlendirildi. Değerlendirme sonuçlarına göre hastaların %55,3'ü düşük koroner risk, %23,2'si orta, %21,6 yüksek koroner riskti. GGT ortalamaları 42,8±53,6, kalsiyum 9,5±0,6, fosfor,3,7±0,6, CAXP 34,8±6,5'dir.

Tablo 3: Tüm bulgular

Yaş Ort.±SD (min-maks)		53,6±9,0 (35-70)
Cinsiyet n (%)	Erkek	104 (54,7)
	Kadın	86 (45,3)
Plak volümü Ort.±SD (min-maks)		126,1±296,2 (0-2780)
CACS Ort.±SD (min-maks)		139,5±358,2 (0-3569)
Koroner olay risk n (%)	Düşük	103 (54,2)
	Hafif	2 (1,1)
	Hafif-orta	25 (13,2)
	Orta	20 (10,5)
	Orta-yüksek	20 (10,5)
	Yüksek	20 (10,5)
Koroner olay risk n (%)	Düşük	105 (55,3)
	Orta	44 (23,2)
	Yüksek	41 (21,6)
GGT Ort.±SD (min-maks)		42,8±53,6 (6-559)
Kalsiyum Ort.±SD (min-maks)		9,5±0,6 (4,7-10,6)
Fosfor Ort.±SD (min-maks)		3,7±0,6 (2-5,3)
KalsiyumX Fosfor Ort.±SD (min-maks)		34,8±6,5 (20-50,5)



Şekil 7:



Şekil 8:

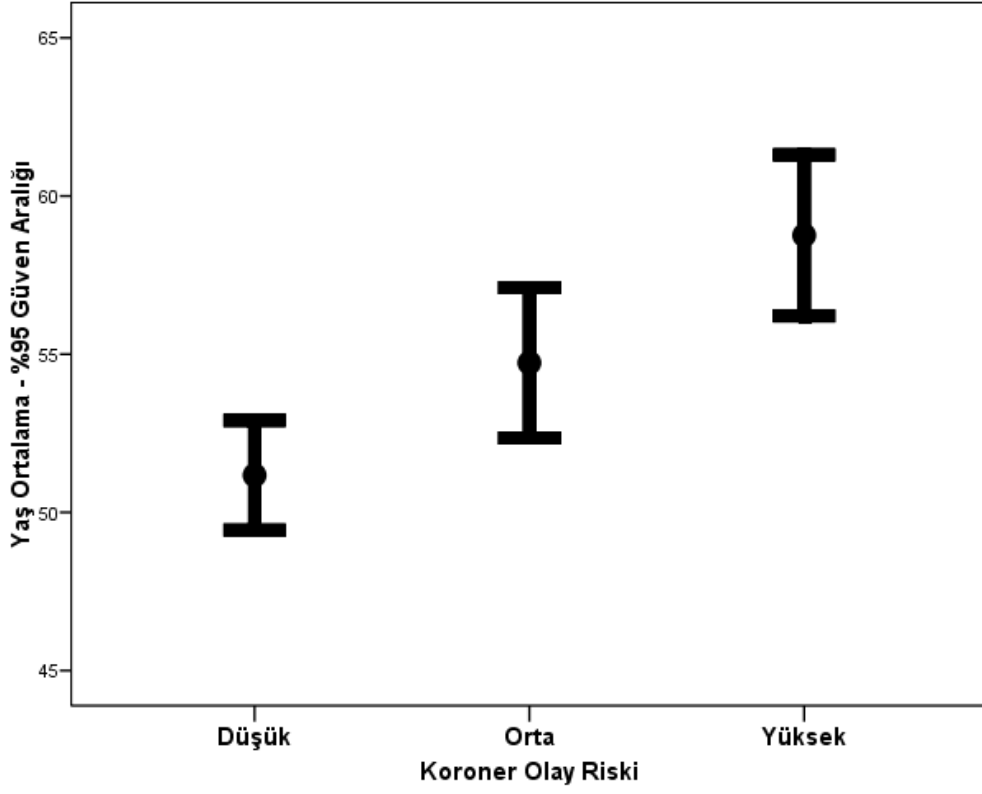
Koroner olay risk gruplarında yaş ortalamalarında, GGT, Ca, P, CaXP ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$ $p = 0,029$ $p = 0,008$ $p < 0,001$ $p < 0,001$). Gruplar arasındaki fark yaş, P, CaXP ortalamaları koroner olay riski yüksek olan grupta düşük ve orta gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Koroner olay riski düşük ve orta olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. GGT ortalaması sadece yüksek grupta düşük gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Grupların cinsiyet oranlarında ve Ca ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4: Koroner olay riski-1

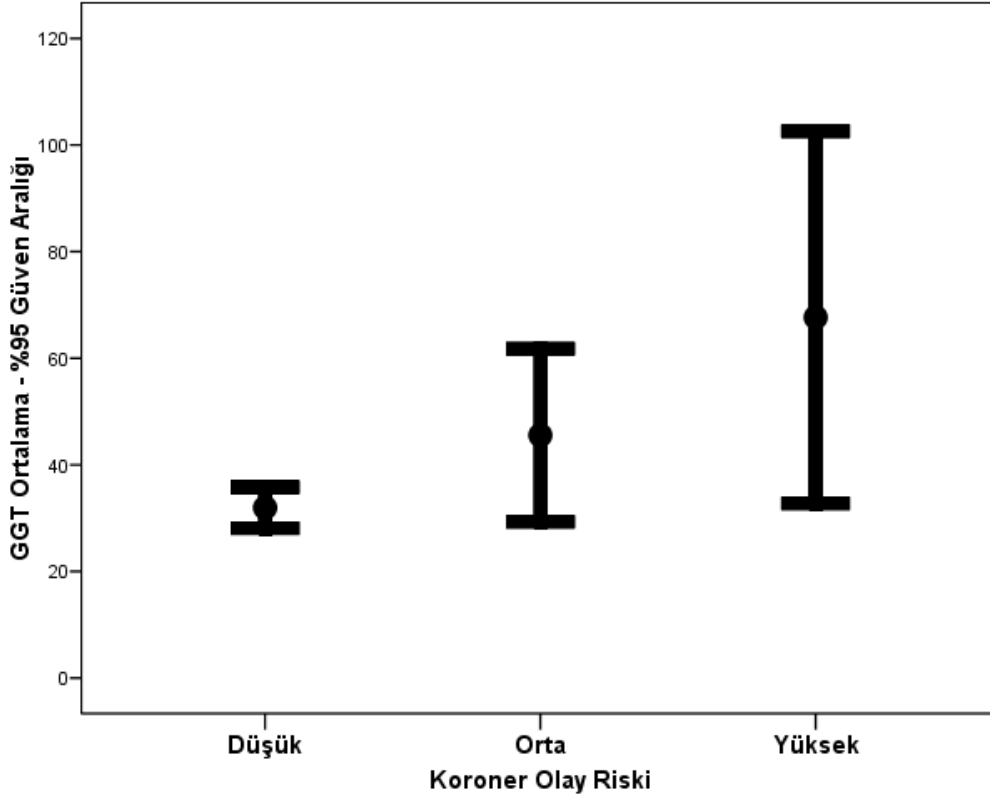
	Koroner olay riski			p
	Düşük	Orta	Yüksek	
Yaş Ort.±SD (min-maks)	51,2±9,0 (35-68)	54,7±7,8 (36-69)	58,8±8,1 (41-70)	<0,001
Cinsiyet n (%)	Erkek	27 (61,4)	24 (58,5)	0,409
	Kadın	52 (49,5)	17 (38,6)	
GGT Ort.±SD (min-maks)	32,0±17,7 (6-124)	45,6±49,4 (9-279)	67,7±96,8 (13-559)	0,008
CA Ort.±SD (min-maks)	9,4±0,7 (4,7-10,6)	9,6±0,3 (9-10,4)	9,7±0,4 (9,1-10,6)	0,069
P Ort.±SD (min-maks)	3,5±0,6 (2-5,3)	3,7±0,5 (2,8-4,9)	4,1±0,6 (2,8-5,2)	<0,001
CAxP Ort.±SD (min-maks)	32,7±6,0 (20-48,8)	35,2±5,5 (26,9-47,0)	39,7±6,3 (28,5-50,5)	<0,001

Tablo 5: Koroner olay riski-2

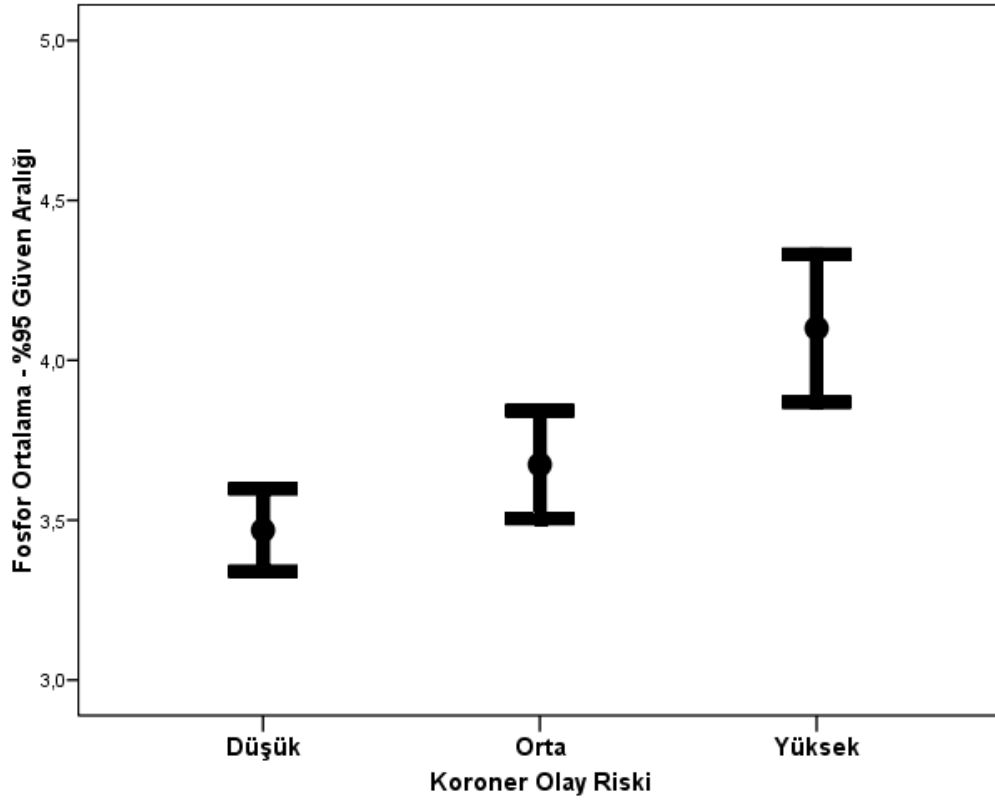
	Koroner olay risk		
	Düşük vs. Orta	Düşük vs. Yüksek	Orta vs. Yüksek
Yaş	0,020	<0,001	0,011
GGT	0,166	0,002	0,114
P	0,045	<0,001	0,004
CAxP	0,073	<0,001	0,006



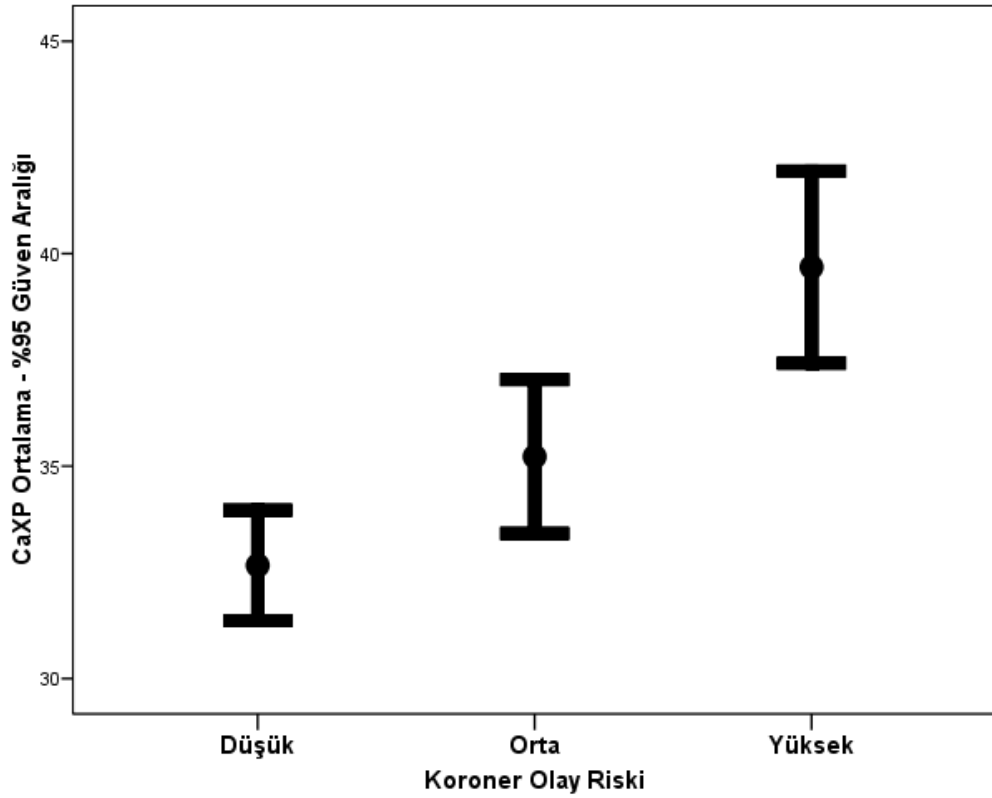
Şekil 9: Yaşa göre koroner olay riski



Şekil 10: GGT düzeylerine göre koroner olay riski



Şekil 11:Fosfor düzeylerine koroner olay riski



Şekil 12: CaxP düzeylerine göre koroner olay riski

Koroner arter kalsiyum skorunu belirleyen faktörleri incelemek için oluşturulan modelde çok değişkenli Lineer Regresyon analizi Backward Metot ile CaXP, yaş, cinsiyet en anlamlı faktörler olarak saptandı ($p < 0,001$ $p = 0,002$ $p = 0,024$).

Tablo 6: Koroner arter kalsiyum skorunu belirleyen faktörler

	B	Beta	p
Sabit	-695,031		
CAxP	17,479	0,316	<0,001
Yaş	10,164	0,253	0,002
Cinsiyet	-129,200	-0,180	0,024

5. TARTIŞMA

Günümüze kadar serum GGT aktivitesinin uzun dönemde metabolik sendrom gelişimi, kardiyovasküler hastalık gelişimi ve mortalitesi ile ilişkisini araştıran uzun dönem takipleri içeren çok sayıda çalışma yapılmıştır. GGT' nin uzun dönemde kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığı olasılığının belirteci olarak değer taşıdığı, referans aralığındaki ılımlı yükselmelerin, olasılığın anlamlı biçimde yükseldiğini yansıttığı çalışmalarla belirlenmiştir. Ayrıca koroner kalp hastalığı nedeni ile takipli hastalarda da GGT aktivitesinin uzun dönemde prognostik değerinin olduğu da çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda ise serum GGT düzeyinin iskemik kalp hastalığını öngörmeye bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.

1990 yılında ilk olarak İskandinavya'da Tromsö çalışmasında GGT' nin her iki cinsiyet için toplumsal dağılımı, alkol kullanımı, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri, vücut kitle indeksi, kan basıncı, kalp hızı ve analjezik kullanımı ile ilişkisi tanımlanmıştır (156). 1993 yılında ise Conigrave ve ark. laboratuvar test sonuçları kullanılarak alkol kullanımının organizmadaki hasarının tespiti üzerine çalışmalar yaparken beklenmedik bir şekilde serum GGT düzeylerindeki artışın kardiyak mortalite ile ilişkisini tanımlamışlardır (157). Son yıllarda yapılan araştırmalarla, GGT' nin kardiyovasküler hastalığı öngörmeye kullanılabilecek yararlı ve dikkate değer bir belirteç olduğu desteklenmiştir.

Kazemi ve arkadaşlarının 2007 yılında bildirilen çalışmalarında, 283,438 hasta 12 yıl boyunca takip edilmiş serum GGT düzeylerinin, tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkisi incelenmiştir. Her iki cinsiyette de serum GGT düzeylerinin normal referans aralığının alt sınırı üzerindeki değerlerinin (kadınlarda ≥ 9 U/L, erkeklerde ≥ 14 U/L) tüm nedenlere bağlı mortalite, kanserle ilişkili mortalite, kanserle ilişkili olmayan mortalite, hepatobiliyer nedenlere bağlı mortalite ve vasküler nedeni (serebrovasküler ve iskemik kalp hst.) mortaliteyle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Normal referans aralığındaki yüksek serum GGT düzeylerinin tüm nedenlere bağlı mortalite için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir(158).

Lee DS ve arkadaşlarının, 3451 Framingham Offspring Çalışması katılımcısını içeren prospektif olarak ortalama 19 yıllık takipli çalışmasında serum GGT düzeyleri ile yeni gelişen kardiyovasküler olay ve mortalite, yeni gelişen metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Serum GGT aktivitesinin vücut kitle indeksi, kan basıncı, LDL kolesterol, trigliserid ve kan glukozu düzeyi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda yüksek GGT aktivitesi ile metabolik sendrom, kardiyovasküler olay gelişimi ve kardiyovasküler mortalite riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışma bulguları GGT aktivitesinin, metabolik ve kardiyovasküler riski öngörmede önemli bir markır olduğunu destekler niteliktedir (159).

Strasak ve arkadaşlarının, 76,113 Avusturya'lı erişkin katılımcıyı kapsayan toplum bazlı kohort çalışmasında serum GGT düzeylerindeki 6,9 yıllık takip boyunca meydana gelen değişikliklerin oluşabilecek kardiyovasküler mortalite ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Normal referans aralığındaki serum GGT düzeylerinin takip boyunca yükselen değerlerinin (7yıllık değişim $>9,2$ U/L) kardiyovasküler mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir(160).

Onat ve arkadaşlarının,"TEKHARF" çalışmasının eski ve yeni kohortundan 868 erişkin katılımcıyı içeren çalışmasında serum GGT düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörleri, metabolik sendrom ve koroner kalp hastalığı ile ilişkisini incelenmiştir. Serum GGT aktivitesi ile en güçlü korelasyonların kanda ürik asit, açlık trigliserid ve insülin düzeyleri, kompleman C3, bel çevresi ile ortaya çıkması, bu enzimin metabolik sendrom ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir. Çalışmanın örneklerinde GGT ile metabolik sendrom' un bir ögesi olan HDL kolesterol arasında ilişki saptanmamıştır,

kan basıncı ve glukoz intoleransı arasında yalnız kadında bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca vücut kitle indeksi, total kolesterol ve sedanter hayat ile GGT arasında her iki cinsiyette de anlamlı ilişki bulunmuştur. Koroner kalp hastalığı olasılığı için GGT'nin optimal sınır değerleri araştırılarak, erkek ve kadında sırasıyla 50 U/L ve 35 U/L seçilmiş ve sınırın altındaki bireylere kıyasla üstündeki katılımcılarda yaş, cinsiyet ve alkol kullanımından bağımsız olarak KKH olasılığının anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Yetişkinlerimizde serum GGT aktivitesinin topluma dayalı olarak ilk kez incelendiği bu çalışmada, GGT enziminin metabolik sendrom ve unsurlarıyla çok yakın ilişki içinde olduğu doğrulanmıştır. GGT' nin koroner kalp hastalığı olasılığının belirteci olarak da değer taşıdığı, aktivitede ılımlı yükselmelerin, olasılığın anlamlı biçimde yükseldiğini yansıttığı sonucuna varılmıştır (174). Yine Onat ve ark. 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında da diabetik olmayan erişkinlerde serum GGT aktivitesindeki artışın takiplerde metabolik sendrom ve koroner kalp hastalığı gelişimiyle anlamlı olarak birlikte olduğu ve Türk erişkinlerde bel çevresindeki artışla güçlü bir birlikteliği olduğunu göstermişlerdir (161). Biz olgularımızda vücut kitle indeksi, bel çevresi gibi parametrelerin serum GGT aktivitesi ile ilişkisini değerlendirmedik.

Gamma-glutamil transferaz (GGT), yaklaşık 30 yıl öncesine dayanan bir geçmişten beri, hepatik inflamasyonun, alkol alımının, yağlı karaciğer hastalığının ve hepatitin duyarlı bir göstergesi olarak kullanılan önemli bir enzimdir. AST, ALT ve ALP'a benzer şekilde hepatik enzimler sınıfı içinde yer almaktadır. GGT sadece karaciğerde bulunmaz, böbrek, akciğer, pankreas, "vasküler endotelyum" ve dolaşımda α ve β lipoproteinlere bağlı olarak bulunabilmektedir(142). GGT, hepatik hücre inflamasyonunun, obezitede gözlendiği üzere hepatik intraselüler trigliserid birikiminin, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının(NAYKH), insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus ve insülin direncinin duyarlı bir belirtecidir (162,163).

GGT, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerin yanında yeni bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. GGT aktivitesinin normal referans aralığındaki yüksek değerlerinin metabolik sendrom için güçlü bağımsız bir belirteç, uzun vadede kardiyovasküler olay gelişimi için bağımsız bir risk faktörü, koroner kalp hastalığında prognostik bir değeri olduğu ve bütün mortalite nedenleriyle bağımsız bir korelasyon gösterdiği epidemiyolojik çalışmalarda gözlenmiştir. Ateroskleroz oluşum sürecine

katkıda bulunan serum GGT aktivitesine, ateroskleroz tedavisinde kullanılan ilaçların etkisinin olup olmadığının tespiti için ileri araştırmalara gereksinim vardır. GGT' nin aterom plağı içindeki biyokimyasal aktivasyonunun, global serum aktivitesiyle, inflamasyon belirteçleri ve plazma lipoproteinleri ile ilişkisini inceleyerek en riskli kombinasyonu belirleyerek agresif tedavi yaklaşımları geliştirmek, hastaların prognostik olarak sınıflandırılmasına yardımcı olarak gelecekteki istenmeyen kardiyak olayları ve ölümleri önlemek amacıyla ileri araştırmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızda koroner BT anjiyografide yüksek iskemik kalp hastalığı riski saptanılan serum GGT düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek saptanılmıştır. Bu bulgu iskemik kalp hastalığının erken teşhis ve tedavisinde bize çok yardımcı olacaktır, fakat daha çok hastayı kapsayan kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir.

Kardiyovasküler hastalık ile fosfor düzeyleri arasındaki geç dönem böbrek hastalığında görülebilen anormal sınırlardaki doza dayalı ilişki bilinmektedir. Yaygın vasküler kalsifikasyonla sonlanan bu süreçte, diyalize giren hasta popülasyonlarındaki gözlemsel çalışmalar yüksek serum fosfor düzeylerinin kardiyovasküler olaylarla ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (164,165). Bu ilişki, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda referans aralığındaki yüksek serum fosfor düzeylerinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirmeye araştırmacıları yöneltmiştir. Son yıllarda yapılmış çalışmalar, normal böbrek fonksiyonuna sahip koroner arter hastalığı olan veya olmayan hastalarda serum fosfor düzeylerinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren uzun dönem takipli çalışmalardır. Çalışmamızda serum fosfor düzeyinin iskemik kalp hastalığı riskini öngörmede anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

Dhingra ve arkadaşlarının bu konuda yapmış oldukları bir çalışmada, kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan ve GFR'si 60 ml/dk/1.73 m²'den daha yüksek olan 3368 erişkin Framingham çalışması katılımcısının ortalama 16.1 yıllık takibinde, referans aralığındaki yüksek serum fosfor değerleri ve kalsiyum-fosfor bileşim değerlerinin artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle referans aralığı içerisindeki 3,5 mg/dl' den daha yüksek serum fosfor değerlerine sahip olguların, ≤ 2,8 mg/dl serum fosfor değerlerine sahip olgulara göre 1.55 kat daha fazla kardiyovasküler olay riskine sahip olduğu raporlanmıştır. Ayrıca bu

çalışmada serum fosfor düzeylerinin kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden yaş, total/HDL kolesterol oranı ile doğru orantılı, vücut kitle indeksi ve sistolik kan basıncı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Serum kalsiyum düzeylerinin ise kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışma referans aralığındaki yüksek serum fosfor düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskiyle olan bağımsız ilişkisini toplum bazlı kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı olmayan erkek ve kadın örnekleriyle açıklayan ilk çalışma olması açısından önemlidir(166).

Park ve arkadaşlarının, 20 yaş üzerinde ve GFR değeri 60 ml/dk/1.73 m²' den daha yüksek olan 46,798 erişkin üzerinde yapmış oldukları çalışmada serum fosfor düzeyleriyle geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom komponentleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Serum fosfor düzeyleriyle total kolesterol, HDL kolesterol, lipoprotein (a) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ek olarak serum fosfor düzeyleriyle yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, açlık glukozu, insülin, trigliserid düzeyi gibi metabolik sendrom komponentleri, sistolik ve diastolik kan basıncı, CRP değerleri ile negatif bir korelasyon saptanmıştır(167).

Onufrak ve arkadaşları, 45-64 yaş arasında bilinen koroner arter hastalığı, stroke veya kronik böbrek hastalığı olmayan 13,340 erişkin olgu grubunda serum fosfor düzeyleri ile karotis intima-media kalınlığı (cIMT) ve diğer ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmada yüksek serum fosfor düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı (cIMT) arasında ateroskleroz için gelenekselleşmiş risk faktörlerinden bağımsız olarak pozitif bir ilişki olduğunu raporlamışlardır. Onufrak ve ark. bu çalışmayla genel popülasyonda yüksek serum fosfor düzeyleriyle karotid ateroskleroz arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (168).

Foley ve arkadaşlarının "genç erişkinlerde koroner arter hastalığı gelişim riski çalışması" (CARDIA) kapsamında 3015 sağlıklı genç erişkin(ortalama yaş 25,2) üzerinde yürütmüş oldukları prospektif çalışmada serum fosfor düzeyleri ile takip süresinin sonu olan 15'inci yılda bilgisayarlı tomografi görüntüleme yöntemiyle belirlenmiş olan koroner arter kalsifikasyonu derecesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Normal referans aralığındaki yüksek serum fosfor düzeyleri ile koroner arter kalsifikasyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmayla sağlıklı genç erişkinlerde yüksek serum fosfor düzeylerinin koroner ateroskleroz gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(169).

Serum fosfor değerleriyle yüksek oranda kardiyovasküler hastalık riskini açıklayabilecek potansiyel mekanizmalar mevcuttur. İlk olarak, bazı çalışmalarda yüksek fosfor düzeylerinin 1,25-dihidroksi vitamin D sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir

(170). Düşük 1,25-dihidroksi vitamin D düzeyinin kardiyak kontraktiletiyi azalttığı ve koroner kalsifikasyonu artırdığı hipotezi öne sürülmektedir(131). Vitamin D aktivitesinin kan basıncı kontrolünde önemli rolü olan renin-anjiotensin sistemini ve arteryel duvar kompliyansında rolü olan matriks metalloproteinazları suprese edici etkisi vardır (171,172). Ek olarak düşük vitamin D düzeyleriyle kardiyovasküler risk faktörleri, diabetes mellitus ve metabolik sendrom arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (173,174).

İkinci olarak, yüksek serum fosfor değerleri direkt olarak vasküler hasara neden olabilir. Yapılan araştırmalarda yüksek serum fosfor değerlerinin in vitro olarak vasküler düz kas hücrelerinde mineral depolanması yönünde eğilimi artırdığını göstermiştir. İnvitro çalışmalarda, insan vasküler düz kas hücresi (VSMCs) yüksek inorganik fosfat (Pi) düzeylerine maruz bırakıldığında, ekstrasellüler matriksle ilişkili bir Ca-PO₄ çöküntüsü oluşur. Artmış hücre dışı Ca düzeyi de benzer etkilere sahiptir. İnsan VSMCs, yüksek Ca ve Pi içeren solüsyonlarda bekletildiğinde kalsifikasyon üzerine etkilerinin sinerjik olduğu görülmüştür. Artmış hücre içi Pi, kalsifikasyonu core binding factor 1 (Cbfa-1) aracılığıyla uyarmaktadır. Cbfa-1 osteogenezisin asıl transkripsiyonel düzenleyicisidir. Cbfa-1'in osteogenetik farklılaşma ve kalsifikasyonda etkili olduğu ve osteopontin, osteokalsin ve kemik matriks proteinlerinin salınımına yol açtığı açığı düşünülmektedir. Yüksek hücre içi Pi ayrıca vasküler düz kas hücresinde (VSMC) osteogenik genlerin (Runx2, osteokalsin, alkale fosfataz) aşırı üretimini içeren fenotipik düzenlenmeye yani osteoblastik diferansiyasyonuna dolayısıyla vasküler kalsifikasyona neden olmaktadır(129,130).

Vasküler duvarda hasarlanma, hücre ölümü ve apoptoz da kalsiyum ve fosfora hücre geçirgenliğini artırarak kalsifikasyonu başlatabilir. (Distrofik kalsifikasyon) Hipertansiyon, kronik sıvı yüklenmesi, renin-anjiotensin sistem aktivasyonu da hemodinamik değişiklikler ve kronik vasküler hasar oluşturmak yolu ile kalsifikasyon sürecine katkıda bulunabilir.

Yüksek serum fosfor düzeyleri direkt olarak da vasküler kalsifikasyonu artırabilir. Yüksek serum kalsiyum-fosfor değerleri ve kalsiyum-fosfor bileşim değerlerinin anlamlı derecede vasküler kalsifikasyon ile ilişkisi olduğu özellikle kronik böbrek yetmezliğinde

(metastatik kalsifikasyon) veya kronik böbrek yetmezliği olmaksızın (distrofik kalsifikasyon) ortaya konmuştur. Vasküler kalsifikasyon kronik böbrek yetmezliği hastalarında sıklıkla ekstrosseous olup, media ve intima içinde oluşarak, arteriyel elastisitede azalma ve mortalitede artma ile ilişkilidir. Kardiyovasküler kalsifikasyon arteriyel media, aterosklerotik plak, miyokard ve kalp kapaklarını etkileyebilir. Medial kalsifikasyon arteriyel sertlik (stiffness) ve dolayısıyla nabız basıncında artışa neden olmaktadır. Bütün bunlar kronik renal yetmezlikli hastalarda vasküler kalsifikasyonu yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak karşımıza çıkarmaktadır (175). Çalışmamızda, olguların GFR değeri Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplandı GFR 'si < 60 ml/dk/1.73 m² olan hastalar bozulmuş renal fonksiyon olarak değerlendirildi ve çalışmaya dahil edilmedi fakat GFR 'si >60 ml/dk olan erken evre böbrek hastalığı olanlar çalışmamıza katılmış olabilir.

Aynı zamanda yüksek serum fosfor düzeyleri sağlıklı insanlarda bile dolaşan PTH düzeylerini artırmaktadır. Artan PTH düzeylerinin kemik rezorpsiyonu yoluyla veya karaciğerde IL-6'nın üretimini artırdığı ve proinflamatuvar etkileri olabildiği gösterilmiştir. Yüksek IL-6 ve hsCRP düzeyleri artmış kardiyovasküler hastalık riski ile birlikte dir. Kamycheva ve arkadaşlarının Norveç'te yapmış oldukları 3570 katılımcıyı (ort.yaş 25-79) içeren populasyon bazlı kesitsel çalışmada, referans aralığında bulunan serum kalsiyum düzeyleri ile birlikte artmış serum PTH düzeylerinin koroner kalp hastalığı gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve öngörücü değerinin olduğunu göstermişlerdir (218). Yine Hagström ve arkadaşları, 958 erişkin erkek katılımcıyı içeren ULSAM (The Uppsala Longitudinal Study of Adult Men) çalışmasında ortalama 9,7 yıl süresince takip etmişler ve serum PTH düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve normal referans aralığındaki yüksek serum PTH düzeylerinin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu ve kardiyak mortalite için öngörücü değerinin olduğunu göstermişlerdir(176).

Çalışmamızda kronik iskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner BT anjiyografi çekilen hastaların orta ve yüksek risk düzeyi ile serum fosfor düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Serum fosfor düzeyinin iskemik kalp hastalıklarını teşhis ve tedavide bize yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu durumun kesinleştirilmesi için daha çok hasta ile daha detaylı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş toplumlarda mortalitenin en önde gelen nedenidir. Bunun ötesinde, hastaların önemli bir bölümünün herhangi bir önbelirti olmadan akut miyokard infarktüsü (AMİ) veya ani kardiyak ölüm gibi tablolarla karşımıza çıkması, KAH'nin erken tanı ve tedavisinin önemini ortaya koymaktadır. Bu noktada kardiyovasküler hastalıklar için risk profili belirlenmesi ve uygun korunma programına başlanması oldukça önem kazanmaktadır. Günümüzde sıklıkla kullanılmakta olan ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini (yaş, sigara, hiperlipidemi, vs.) içeren korunma algoritmaları kişinin risk profilini belirlemede yetersiz kalabilmektedir. Son zamanlarda, aterosklerozun anatomik kriterlere göre tanımlanması esasına dayanan görüntüleme yöntemleri üzerinde giderek artan sıklıkta durulmaktadır.

Koroner arter kalsiyum (KAK) skortlama, bu yöntemler arasında en yaygın olarak kullanılan, koroner ateroskleroz varlığını girişimsel olmayan yolla görüntüleme tekniğidir. Koroner arterlerde duvar kalsifikasyonu ile koroner arter hastalığı arasında çok güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Subklinik aterosklerozun bir göstergesi olan KAK yukunun, kişinin kardiyovasküler riski yönünden konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak, prognostik bilgi verdiği birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Ancak, KAK skortlamasının kimlerde nasıl kullanılacağı, asemptomatik bireylerde tarama yöntemi olarak uygulanabilirliği konusu halen tartışmalıdır.

KAK skorlama ile konvansiyonel risk skorlama (Framingham risk skorlaması, PROCAM risk skorlaması ve EUROPEAN risk skorlaması) yöntemleri karşılaştırıldığında, konvansiyonel yöntemlere göre 10 yıllık kardiyovasküler olay (KVO) görülme oranları referans alınmış ve düşük risk grubu 10 yıllık KVO görülme olasılığı <math><10\%</math>, orta risk grubu 10 yıllık KVO görülme olasılığı %10-20, yüksek risk grubu ise 10 yıllık KVO olasılığı >math>20\%</math> olarak belirlenmiştir. KAK skorlamasında ise en sık kullanılan sınıflandırma Agatston skoruna göre yapılmaktadır. Risk gruplaması Agatston skoru 1-100, 101-400 ve >400 olarak yapılmakta ve bu gruplar konvansiyonel yöntemle yapılan risk sınıflandırması ile karşılaştırılmaktadır. Bu sınıflandırmadan başka, yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak yapılan KAK persentil sınıflandırması da kullanılmaktadır. Agatston skoru <math><100</math> veya KAK persentili <math><25\%</math> olan bireyler konvansiyonel skorlamada düşük risk grubuna girerken, Agatston skoru >400 veya KAK persentili >math>75\%</math> olan bireyler yüksek riskli grupta yer almaktadır.

Biz bu çalışmamızda koroner arter hastalığını tespit etmek için iyi bir non invaziv görüntüleme yöntemi kabul edilen CKBT ve bu görüntüleme yönteminde hesaplanan koroner arter kalsiyum skoru ve bu skorun yaş ve cinse göre değerlendirilmesiyle öngörülen koroner hadise riski ile son yıllarda yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı açısından bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilen ggt, kalsiyum ve fosfor değerlerinin arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Serum GGT aktivitesinin uzun dönem takiplerde kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığının bir belirteci olarak değer taşıdığı referans aralığındaki ılımlı yükselmelerin olasılığın anlamlı biçimde yükseldiğini yansıttığı çalışmalarla belirlenmiştir. GGT ortalaması sadece koroner olay riski yüksek grupta düşük gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Son yıllarda normal böbrek fonksiyonuna sahip koroner arter hastalığı olan veya olmayan hastalarda serum fosfor düzeylerinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirten uzun dönem takipli çalışmalar yayınlanmıştır. Çalışmamızda normal böbrek fonksiyonuna sahip olanlarda referans aralığından yüksek serum fosfor düzeylerinin ve artmış CaxP değerlerinin geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner olay riskini arttırdığı gözlenilmiştir.

Sonuc olarak GGT, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin kullanılan çeşitli ilaçlardan ve ek hastalıklardan etkilendiği düşünülürse bu konuyla ilgili daha uzun süreli, daha detaylı hasta verilerinin elde edilebildiği ve daha geniş populasyonlu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Turk Kardiyoloji Derneđi: Turkiye Kalp Raporu. 2000; 13-14.
2. Fuster V et al. Aterogenez ve belirleyicileri. Hurst's The Heart.3.Cilt.2002
3. Chambless L, Keil U, Dobson A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease-results from the WHO Monica Project 1985-1990. Circulation 1997; 96:3849-3859.
4. Blankenhorn DH. Coronary arterial calcification:A review. Am J Med Sci 1961;242:1-9.
5. Stanford W, Thompson BH. Imaging of coronary artery calcification: Its impotance in assesing atherosclerotic disease. Radiol Clin North Am 1999;37:257-272.
6. Nieman K, van der Lugt A, Pattymana PM,de Feyter PJ. Noninvasive visualization of atherosclerotic plaque with electron beam and multislice spiral computed tomography.J Interv Cardiol 2003; 16:123-128.
7. Jakobs TF, Wintersperger BJ, Herzog P, et al. Ultra-low-dose coronary artery calcium screening using multislice CT with retrospective ECG gating. Eur Radiol 2003; 5:403-405.
8. Whitfield JB. Gamma- glutamyl transferase. Crit Rev Clin Lab Sci. 2001 August; 38(4): 263-355.
9. Rollason JG, Pincherle G, Robinson D. Serum gamma-glutamyl transpeptidase in Relation to alcohol consumption. Clin Chim Acta 1972;39: 75-80
10. Paolicchi A, Tongiani R, Tonarelli P, Comporti M, Pompella A. Gamma-glutamyl transpeptidase - dependent lipid peroxidation in isolated hepatocytes and HepG2 hepatoma cells. Free Radic Biol Med 1997; 22:853-860.

11. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, Tongiani R, De Cesare D, Mezzetti A, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase- dependent iron reduction and LDL oxidation: a Potential mechanism in atherosclerosis. *J. Invest Med* 1999;47:151-160.
12. Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, Ciancia E, Passino C, et. al. Atherosclerotic Plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Circulation* 2004;109:1140.
13. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet*. 1998;352 :391-396.
14. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *AM J Kidney Dis*. 1998;31:607-617
15. Ganesh SK, Stack AG, Stack AG, Levin NW, et.al. . Association of elevated serum PO₄, Ca \times PO₄ product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2131-2138.
16. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-528.
17. Kern MJ. Coronary blood flow and myocardial ischemia. *Braunwald Heart Disease*. 7th ED. 2005;1103-1127.
18. Thadani U, Olson EG, Hamilton SF. Pathophysiology of myocardial ischemia. Boston: Little Brown: 1992; 1-36.
19. Virmani R, Forman MB. Nonatherosclerotic Ischemic Heart Disease. New York, Raven, 1989;31:607-617
20. Onat A, Keles I, Aksu H. Turk eriskinlerinde toplam ve kardiyak olumlerin prevalansı: TEKHARF calismasının 8 yıllık takip verileri. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 1999; 27:8-14.
21. Onat A. Eriskinlerimizde kalp hastalığı prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten olum sıklığı. *Turk eriskinlerinde kalp sağlığı*, 2005; 20-27.
22. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18:1231-1248.
23. Edmonstone WM. Cardiac chest pain: does body language help the diagnosis? *BMJ* 1995;311:1660-61.
24. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54:522-523.

25. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R. Angina pectoris: I.A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; 27:375-88. 58
26. Mark DB, Califf RM, Morris KG. Clinical characteristics and long term survival of patients with variant angina. *Circulation* 1984; 69:880-888.
27. Maseri A, Chierchia S, Davies G, Glazier J. Mechanisms of ischemic cardiac pain and silent myocardial ischemia. *Am J Med* 1985; 79:7-11.
28. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: report of a six year experience. *Am J Med* 1973; 54:735-742.
29. Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1967; 80:59-70.
30. Kaski JE, Rosano GMC, Collins P. Cardiac syndrome X: Clinical characteristics and leftventrikuler function. Long term follow up. *J AM Coll Cardiol* 1995; 25:807-814.
31. Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, Breslow JL, Ross R ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb* 1994;14:133-40.
32. Libby P. The Pathogenesis of atherosclerosis. In Braunwald E et.al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th Edition, New York, McGraw Hill 2005:1425-27.
33. Mehta J, Saldeen T. (1998) Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 31,1217-1225.
34. Werb Z, Banda MJ, Jones PA. Degradation of connective tissue matrices by macrophages. I. Proteolysis of elastin, glycoproteins and collagen by proteinases isolated from macrophages. *J Exp Med* 1980;152:1340-57.
35. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1307 S-15S.
36. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cell and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BHJ* 1993; 69:30-7.
37. British Heart Foundation. *Coranary Heart Disease Statistics, 2004*. London: British Heart Foundation.
38. WHO. *World Healt Report 2002; Reducing Risk, Promoting Healthy Life, 2002*. Geneva: World Health Organization.
39. Vaughan CJ, Gotto AM, Jr. Update on statins. 2003. *Circulation* 2004; 110: 886-892.

40. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343: 1139–1147.
41. Tekin A, Demircan Ş. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007,3 (15):53-60.
42. Deedwania PC. Silent myocardial ischemia: a clinical perspective. *Arch Intern Med* 1991;151:2373-82.
43. Pepine CJ, Abrams J, Mark R. Characteristic of a contemporary population with angina pectoris. TIDES Investigators. *Am J Cardiol* 1994; 74:226-31.
44. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. Chronic coronary artery disease: stable angina pectoris. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co Ltd. 1997: 1756-1775.
45. Haines DE, Raabe DS, Gundel WD, Wackers FJY. Anatomic and prognostic significance of new T wave inversion in unstable angina. *Am J Cardiol* 1983;52:14-18.
46. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, Mark DB, Marwick TH, McCallister BD, Thompson PD, Winters WL Jr, Yanowitz FG, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Lewis RP, O'Rourke RA, Ryan TJ. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. *Circulation* 1997; 96: 345-354.
47. Weiner DA, McCabe C, Hueter DC, Ryan TJ, Hood WB Jr. The predictive value of anginal chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing. *Am Heart J* 1978; 96:458-462.
48. Wolf E, Tzivoni D, Stern S. Comparison of exercise tests and 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring in detection of ST-T changes. *Br Heart J* 1974; 36:90-95.
49. Schinkel AFL, Bax JJ, Poldermans D. Clinical assessment of myocardial hibernation. *Heart* 2005;91:111-117.
50. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong Wf, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 1997; 95:1686-1744.
51. Dagianti A, Penco M, Agati L. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:18-25.

52. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-2197.
53. Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E. Prediction of reversible ischemia after revascularization: perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995; 91:1697-1705.
54. Camici PG, Rosen SD, Spinks TJ, Rimoldi O. Positron emission tomography. In: Ell PJ, Gambhir SS (eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, 3rd ED. 2004. London: Churchill-Livingstone, pp. 1075-1091.
55. Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ. Roles of Nuclear Cardiology, Cardiac Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance: Assessment of Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *J Nucl Med* 2006; 47:74-82.
56. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *AM J Cardiol* 2001; 87:1335-1339.
57. Moller NR, Cademartiri F, de Feyter PJ. Non-invasive multislice CT coronary imaging. *Heart* 2005; 91:401-407.
58. Scanlon PJ, Faxon DP, Aaudet A-M, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA Guidelines for angiography: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1756-1816.
59. Leber A, Knez A, Ziegler FV. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:147-154.
60. Kussmaul WG. Invasive diagnosis of ischemic heart disease. *Crawford Cardiology*. 2003, 1-9.
61. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006.
62. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Goldhaber SZ, Heenkens CH. The effect of chronic platelet inhibition with low dose aspirin on atherosclerotic progression and acute thrombosis: clinical evidence from Physicians Health Study. *Am Heart J* 1991; 122: 1588-92.

63. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy:I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
64. Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, Quinton TM. Platelet purinergic receptors. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 175-80.
65. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004; 113: 340-5.
66. Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 53-9.
67. Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, Uzabiaga MF, Fedeli O, Savi P. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1288-95.
68. Hayakawa M, Kuzuya F. Effects of ticlopidine on erythrocyte aggregation in thrombotic disorders. *Angiology* 1991; 42: 747-53.
69. Mazoyer E, Ripoll L, Boisseau MR, Drouet L. How does ticlopidine treatment lower plasma fibrinogen? *Thromb Res* 1994; 75: 361-70.
70. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
71. Kerins DM. Drugs used for the treatment myocardial ischaemia. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. McGraw-Hill; 2001.
72. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. s Blockade after myocardial infarction:systematic review of meta regression analysis. *Br Med J* 1999; 318:1730-1737.
73. Rosenson RS. Modulating atherosclerosis through inhibition or blockade of angiotensin. *Clin Cardiol* 2003; 26:305-311.
74. European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
75. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720-732.

76. Gotto AM, Amerenco P, Assmann G. Dyslipidemia and Coronary Heart Disease, 3rd ED, 2003. New York: International Lipid Information Bureau.
77. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110:674-678.
78. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
79. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:2092-2197.
80. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1107-1114.
81. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998; 38:520-531.
82. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: A report for the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:159-168.
83. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000; 60:955-974.
84. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1269-1275.

85. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107:817–823.
86. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26:2529–2536.
86. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG, Fitileva TB. Trimetazidine in Angina Combination Therapy—the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebocontrolled, multicenter study. *Am J Ther* 2005; 12:35–42.
87. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, Pepine CJ, Wang W, Nelson JJ, Hebert DA, Wolff AA. Anti-ischaemic effects and longterm survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1375–1382.
88. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, Carreer-Bruhwyler F, Dubois C, Famaey JP, Geczy J. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005; 98:79–89.
89. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary
90. Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344:563–570.
91. Stack RS, Glower DD, Smith LR. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89:2015–2025
92. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321:73–77.
93. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350:461–468.
94. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Maron DJ, Hartigan PM, Sedlis SP, Dada M, Labedi M, Spertus JA, Kostuk WJ, Berman DS, Shaw LJ, Chaitman BR, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Investigators. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on longterm cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *Am J Cardiol* 2009; 104(1):1-4.
95. Murray K, Robert, Granner K, Daryl, Mayes A, Peter. Harper *Biyokimya*. 2004; 47:567-574

96. Ganong F. William. Kalsiyum metabolizmasının hormonal denetimi. *Tıbbi Fizyoloji*. 19.Baskı. 1999;21;403-417.
97. Huang C, Miller RT. The calcium-sensing receptor and its interacting proteins *J Cell Mol Med*, 2007; 11 (5): 923-934.
98. Goodman WG. Calcium and Phosphorus Metabolism in Patients Who Have Chronic Kidney Disease. *Med Clin North Am*, 2005; 89: 631–647.
99. N. Foley Robert, Phosphorus Comes of Age as a Cardiovascular Risk Factor. *Arch Intern Med/Vol 167*,2007;873-874.
100. Forster IC, Hernando N, Biber J, et al. Proximal tubular handling of phosphate: A molecular perspective. *Kidney Int*, 2006; 70(9): 1548–1559.
101. McCann L. Calcium in Chronic Kidney Disease: Recommended Intake and Serum Targets *Adv Chronic Kidney Dis*, 2007; 14(1): 75-78.
102. Liu S, Gupta A, Quarles LD. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone– kidney axis regulating systemic phosphat homeostasis and extracellular matrix mineralization *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007; 16(4):329–335.
103. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*.2004;19:429-35.
104. Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Fibroblast Growth Factor 23-Klotho: a new axis of phosphate balance kontrol. *Med Sci (Paris)*.2009 May;25(5):489-95.
105. Torres PU, Prié D, Molina-Bletry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int* .200 Apr;71(8):730-7.
106. Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Jul; 15 (4) 437-.41.
107. Kuro-o M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem* 2008 Mar;389(3):233-41.
108. Kuro-o M. Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta*.2009 Oct;1790(10):1049-58
109. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*.1997 Nov 6;390(6655):45-51.
110. Morishita K, Shirai A, Kubota M, et.al. The progression of aging in klotho mutant mice can be modified by dietary phosphorus and zinc. *J Nutr*.2001;131:3182-3188.

111. Memon F, El-Abbadi M, Nakatani T, Taguchi T, Lanske B, Razzaque MS. Does Fgf23-klotho activity influence vascular and soft tissue calcification through regulating phosphate homeostasis? *Kidney Int.*2008 Sep;74(5):566-70.
112. Arking DE, Becker DM, Yanek LR, et.al. KLOTHO allele status and the risk of early onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet.*2003;72:1154-1161.
113. Arking DE, Atzmon G, Arking A, et.al. Association between a functional variant of the KLOTHO gene and high-density lipoprotein cholesterol, blood pressure, stroke and longevity. *Circ Res.*2005;96:412-418.
114. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlıkler Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075.
115. Reeve J, Hesp R, Williams S, Hulme P, Klenerman L, Zanelli JM, et al. Anabolic effect of low doses of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1976; 1: 1035- 8.
116. Naveh- Many T, Epstein E, Silver J. Oestrogen and calcium regulatory hormones: Potential implications for bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens.*1995; 4(4): 319- 23.
117. Grey A, Mitnick MA, Masiukiewicz U, Sun BH, Rudikoff S, Jilka RL. A role for IL-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. *Endocrinology.* 1999 Oct;140(10):4683-90.
118. Mitnick MA, Grey A, Masiukiewicz U, Bartkiewicz M, Rios-Velez L. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive IL-6 and its soluble receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Mar;280(3):E405-12.
119. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6suppl): S 1678- 88.
120. Holick F. Michael, Vitamin D : Important for Prevention of Osteoporosis Cardiovascular Heart Disease, Type 1 Diabetes, Autoimmune Diseases, and Some Cancers. *South Med J.*2005;98(10):1024-1027
121. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.*2003 Jan 1;41(1):105-12.
122. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med ;* 109 : 267-76, 2000.

123. Misso C, Calzolari F, Puxeddu E, Lucchini R, Monacelli M. et. al. Persistent hypercalcitoninemia in patients with medullary thyroid cancer. *Tumori* 2009; Jul-Aug;95(4):484-7.
124. Farzaneh-Far A, Shanahan CM. Biology of Vascular Calcification in Renal Disease. *Nephron Exp Nephrol* 2005;101:134–138.
125. Giachelli CM. Vascular Calcification Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 2959 -2964.
126. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1014–1021.
127. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245–252.
128. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2208-2218.
129. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004; 66:2293–2299.
130. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, Jahnke-Dechent W, Weissberg PL, Shanahan CM. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857–2867.
131. Jono S, McKee MD, Murray CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000 Sep 29;87(7): E10-7.
132. Chen XN, O'Neill KD, Koczman JJ, Duan D, Moe SM. Role of bone morphogenetic proteins (BMPs) in uremic serum induced Cbfa1 expression and mineralization in bovine vascular smooth muscle cells (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:691.
133. Proudfoot D, Davies JD, Skepper JN, Weissberg PL, Shanahan CM. Acetylated low density lipoprotein stimulates human vascular smooth muscle cell calcification by promoting osteoblastic differentiation and inhibiting phagocytosis. *Circulation* 2002; 106:3044–3050.
134. Miura T, Matsuda Y, Tsuji A, et.al. Immunological cross-reactivity of glutamyl transpeptidase from human and rat kidney. *J Biochem* 1981; 89:217-222.

135. Kayacık E Ö, Kalaycı G A. Karaciğer İşlev Testleri. OMÜ Tıp Dergisi 2008 Cilt 25 No.1:41-42.
136. Ratanasavanh D, Tazi A, Gaspart E. Hepatic glutamyl transferase release:effect of bile salt and membrane structure modification. ADV Biochem Pharamacol 1982;3:93-103.
137. Konukoğlu D, Akçay T. Glutatyon Metabolizması ve Klinik Önemi. T Klin Tıp Bilimleri 1995,15: 214-218.
138. Emdin M, Passino C, Pompella A, Paolicchi A. Gamma glutamyl transferase as a cardiovascular risk factor. Eur Heart J 2006 27(18):2145-2146.
139. Zhang H, Forman HJ, Choi J. Gamma glutamyl transpeptidase in glutathione biosynthesis.Methods Enzymol.2005;401:468-83.
140. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma glutamyl transferase, Atherosclerosis, And Cardiovascular Disease. Circ 2005;112:2078-2080.
141. Emdin M, Passino C,MD Donato, Pompella A, Paolicchi A.Serum Gamma glutamyl transferase as a Risk factor of Ischemic Stroke Might Be Independent of Alcohol Consumption.Stroke.2002;33:1163-1164.
142. Paolicchi A,Emdin M,Passino C, Lorenzini E. Beta-lipoprotein and LDL associated Serum Gamma glutamyl transferase in patients with coronary atherosclerosis. Atherosclerosis.2006 May;186(1):80-5.
143. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993;362:801-9.
144. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, et al. Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. Radiology 2000;217:564-71.
145. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, et al. Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology by multislice computed tomography: a promising new technology for risk stratification of patients with coronary artery disease. Heart 2001;85:576-8.
146. Hong C, Becker CR, Schoepf UJ, Ohnesorge B, Bruening R, Reiser MF.Coronary artery calcium: absolute quantification in nonenhanced and contrast-enhanced multi-detector row CT studies. Radiology 2002;223:474-80.
147. Fuchs T, Kachelriess M, Kalender WA. Technical advances in multi-slice spiral CT. Eur J Radiol 2000; 36:69-73.
148. Kantarcı M, Duran C, Durur I, Ulusoy L, Gulbaran M, Onbaş O. Koroner arterlerin değerlendirilmesinde multi dedektor BT anjiyografi: Teknik, anatomi ve varyasyonlar. Bilgisayarlı Tomografi Bulteni 2004;8:90-8.

149. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1996;94:1175-92.
150. Shemesh J, Tenenbaum A, Fisman EZ, Apter S, Rath S, Rozenman J, et al. Absence of coronary calcification on double-helical CT scans: predictor of angiographically normal coronary arteries in elderly women? *Radiology* 1996;199:665-8.
151. Laudon DA, Vukov LF, Breen JF, Rumberger JA, Wollan PC, Sheedy PF 2nd. Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1999;33:15-21.
152. Schmermund A, Bailey KR, Rumberger JA, Reed JE, Sheedy PF 2nd, Schwartz RS. An algorithm for noninvasive identification of angiographic three-vessel and/or left main coronary artery disease in symptomatic patients on the basis of cardiac risk and electron-beam computed tomographic calcium scores. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:444
153. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Lledo-Perez A, Sherman S, Lerner G, et al. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996;93:1951-3.
154. Erdoğan N, Altın L, Altunkan Ş. Elektron demeti tomografisi ile saptanan koroner arter kalsifikasyonunun yaş ve cinsiyet ile ilişkisi. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2003;9:466-70.
155. O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, Doherty TM, Detrano RC. Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations. *Am J Cardiol* 2000; 85:945-8.
156. Nilssen O, Forde OH, Brenn T. The Tromso study. Distribution and population determinants of gamma glutamyltransferase. *Am J Epidemiol.* 1990;132:318–326.
157. Conigrave KM, Saunders JB, Reznik RB, et al. Prediction of alcohol-related harm by laboratory test results. *Clin Chem.* 1993;39:2266–2270.
158. Kazemi-Shirazi L, Endler G, Winker S, et al. Gamma glutamyltransferase and longterm survival: is it just the liver? *Clin Chem.* 2007;53:940-946.
159. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, Wang TJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Gamma-glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Jan;27(1):127-33.

160. Straszak AM, Kelleher CC, Klenk J, Brant LJ, Ruttman E, Rapp K, Concin H, Diem G, Pfeiffer KP, Ulmer H. Longitudinal Change in Serum Gamma-Glutamyltransferase and Cardiovascular Disease Mortality: A Prospective Population-Based Study in 76,113 Austrian Adults. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2008 Oct;28(10):1857-65.
161. Onat A, Hergenç G, Karabulut A, Türkmen S, Doğan Y, Uyarel H, Can G, Sansoy V. Serum gamma-glutamyl transferase as a marker of metabolic syndrome and coronary disease likelihood in nondiabetic middle-aged and elderly adults. *Prev Med.* 2006 Aug; 43(2):136-9.
162. Ortega E, Koska J, Salbe AD, et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1419–1422.
163. Yki-Jarvinen H. Ectopic fat accumulation: an important cause of insulin resistance in humans. *J R Soc Med.* 2002;95(suppl 42):39–45.
164. R. Caudarella, F. Vescini, A. Buffa, C.M. Francucci, Hyperphosphatemia: effects on bone metabolism and cardiovascular risk, *J .Endocrinol.Invest.* 30 (2007) 29-34.
165. G.A. Block, P.S.Klassen, J.M. Lazarus, N. Ofsthun, E.G.Lowrie, G.M. Chertow, Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis, *J.Am.Soc. Nephrol.* 15(2004):2208-2218.
166. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et.al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007;167:879-885.
167. W.Park, B.S.Kim, J.E.Lee, J.K.Huh, B.J.Kim, K.C.Sung, et.al. Serum phosphate levels and the risk of cardiovascular disease and metabolic syndrome: a double-edged sword, *Diabetes.Res.Clin.Pract.* (2008 December 18).
168. Onufrak SJ, Bellasi A, Shaw LJ, Herzog CA, Cardarelli F, Wilson PW, Vaccarino V, Raggi P. Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. *Atherosclerosis.* 2008 Aug;199(2):424-31.
169. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA: Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 20 : 397-404, 2009.
170. Portale AA, Halloran BP, Murphy MM, et.al. Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by determining its production rate in humans. *J Clin Invest.* 1986;77:7-12.
171. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the rennin angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110: 229–238.

172. Timms PM, Mannan N, Hitman GA et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: Mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *OJM* 2002;95:787–796.
173. Martins D, Wolf M, Pan D et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159–1165.
174. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2005;28:1228–1230.
175. Bastürk T. Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörü: Vasküler Kalsifikasyon. *Turkiye Klinikleri J Nephrol* 2009;4(1):17-23.
176. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sunström J, Melhus H, Held C, Lind L, Michaëlson K, Arnlöv J. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009 Jun 2;119(21):2765-71.