



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ATEROSKLEROZ YAYGINLIĞI GÖSTERGESİ OLARAK AORT, MİTRAL
KAPAKLAR VE AORT KÖK KALSİFİKASYONUNUN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Musa ÇAKICI
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Vedat DAVUTOĞLU**

Ekim-2010

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ATEROSKLEROZ YAYGINLIĞI GÖSTERGESİ OLARAK AORT, MİTRAL
KAPAKLAR VE AORT KÖK KALSİFİKASYONUNUN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Musa Çakıcı
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Vedat DAVUTOĞLU**

Ekim-2010

I. ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimin en iyi koşullarda tamamlanmasını sağlayan, bana bilgi, deneyim ve becerilerini sabırla aktaran, hasta vizitlerinde hergün yeni bir şey öğrendiğim, inceliği ve nezaketiyle hayranlık duyduğum, Türk Kardiyoloji Derneği Genel Sekreteri saygı değer bölüm başkanımız Prof. Dr. Mehmet AKSOY hocam'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Hocam, verdiğiniz emekleri hiçbir zaman unutmayacağım.

Canım hocam Vedat abim, sizi bu kısacık satırlarla anlatmak mümkün değil. Akademik düşünceniz, bıkmadan usanmadan gösterdiğiniz çalışma azminiz, hastaları kendi anne babanız gibi sahiplenmeniz, kadirşinas, vefaperver kişiliğiniz karşısında daim mestolmuşumdur. Hakkınız nasıl ödenir bilmiyorum. Prof. Dr. Vedat DAVUTOĞLU hocam' a saygı ve hürmetle.

Eğitim süresince bana bilgi, deneyim ve becerilerini aktaran kıymetli hocalarım Doç. Dr. Serdar SOYDİNÇ, Doç. Dr. İbrahim SARI, Doç. Dr. H. Orhan ÖZER, Doç. Dr. Murat SUCU ve Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE' ye saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca uyum içinde dostça, kardeşçe çalıştığım asistan arkadaşlarıma, yoğun bakım, anjio, servis, poliklinik personel ve hemşirelerine de teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bu günlere getiren sevgili anneme, sevgili babama her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım sevgili eşim ve evimizin neşe kaynağı biricik kızım Elif' e teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Musa ÇAKICI

Gaziantep, 2010

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VIII
TABLO LİSTESİ	IX
ŞEKİL VE RESİMLER	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateroskleroz	3
2.1.1. Ateroskleroz Tanım ve Patogenez	3
2.1.2. Risk faktörleri	3
2.1.2.1. Aterosklerozun geleneksel risk faktörleri	4
2.1.2.2. Lipit bozuklukları	4
2.1.2.3. Majör risk faktörü olmaya aday diğer lipit bozuklukları	4
2.1.2.4. Aterosklerozun diğer risk faktörleri	4
2.2. Aort Kapak Sklerozu Tanımı ve Patogenezi	5
2.2.1. Aort Kapak Sklerozu ve Ateroskleroz İlişkisi	5
2.3. Mitral Annuler Kalsifikasyon Tanımı ve Patogenezi	7
2.3.1 Mitral Annuler Kalsifikasyon ve Ateroskleroz İlişkisi	7
2.4. Karotis ve Brakiyal Arter İntima Media Kalınlığı ve Ateroskleroz ilişkisi	8
2.5. High Sensitive C Reaktif Protein ve Ateroskleroz İlişkisi	9
2.6. Lipoprotein (a) ve Homosistein Ateroskleroz İlişkisi	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
3.1. Hasta Seçimi	11
3.2. Kardiyovasküler risk faktörlerinin tayini	11
3.3. Ekokardiyografik inceleme	12
3.4. Karotis ve Brakiyal Arter Dopler Ultrasonografisi	12
3.5. Koroner Anjiyografi ve Gensini Skorlaması	13
3.6. İstatistiksel analiz	13

4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ	25
7.KAYNAKLAR	26
8.EKLER	31

III. ÖZET

ATEROSKLEROZ YAYGINLIĞI GÖSTERGESİ OLARAK AORT, MİTRAL KAPAKLAR VE AORT KÖK KALSİFİKASYONUNUN İNCELENMESİ

Dr. Musa ÇAKICI
Uzmanlık Tezi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Vedat DAVUTOĞLU
Ekim 2010, 41 sayfa

Plan: Önceleri yaşlanmanın pasif dejeneratif bir sonucu olarak kabul edilen aort kapak kalsifikasyonu ve mitral kapak annülüs kalsifikasyonu, şimdilerde koroner arterlerin aterosklerozu ile histolojik benzerlikleri olan aktif bir süreç olarak tanımlanmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada: 1) ekokardiyografi kullanılarak kombine aort kapak kalsifikasyonu, mitral anülüs kalsifikasyonu ve aort kökü kalsifikasyonu değerini ortaya koyarak koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda koroner anjiyografik aterosklerotik plak varlığı ve yükünü tahmin etmeyi, 2) gelenksel kardiyovasküler risk faktörleri (hs-CRP, lipoprotein (a), homosistein içeren) ile aort kapak kalsifikasyonu, mitral anülüs kalsifikasyonu ve aort kökü kalsifikasyonu arasındaki ilişkiyi, 3) aort kapak kalsifikasyonu, mitral anülüs kalsifikasyonu ve aort kökü kalsifikasyonu ile diğer subklinik ateroskleroz belirteçleri yani karotis/brakiyal arter intima-media kalınlığı ve yanı sıra koroner anjiyografi yapılan hastalarda anjiyografik aterosklerotik yük ciddiyeti birlikteliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Kliniğimizde şüpheli veya kanıtlanmış koroner arter hastalığı nedeni ile koroner anjiyografisi yapılmış olan 146 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların % 63' ü erkek, %37' si kadın ve 26-80 yaş arasında idi (yaş ortalaması 52.74±8.93). Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirildi ve rızaları alındı. Ayrıntılı klinik hikaye alındıktan sonra, özenle risk faktörleri tespit edildi, tüm hastaların koroner anjiyografi öncesinde farklı günlerde transtorasik ekokardiyografileri ve karotis, brakiyal arter dopler ultrasonografi incelemeleri yapıldı. Ve ateroskleroz ciddiyetinin klasifikasyonu için gensini skorlaması yapıldı.

Bulgular: AKs ile MAK ve AKK arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki bulunmaktadır (p=0,021, p=0,001 sırasıyla).

AKs'si olan olguların LKK-İMK, RKK-İMK, mean KK-İMK ve Ba-İMK değerleri, AKs'si olmayan olguların değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (tüm parametreler için p=0.001). AKs olanlarda, olmayanlara göre gensini skor anlamlı derecede yüksek saptandı (42.49, 8.21, sırasıyla). MAK, AKs ve AKK ile anlamlı olarak ilişkili saptandı (p=0.011, p=0.001, sırasıyla). MAK' u olan olguların LKK-İMK, RKK-İMK, mean KK-İMK ve BA-İMK değerleri, MAK' u

olmayan olguların değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p=0.017$, $p=0.018$, $p=0.008$, $p=0.011$, $p=0.003$, sırasıyla). MAK olanlarda gensini skor anlamlı derecede yüksek saptandı (46.22, 23.03 ve $p=0.002$). AKK, MAK ve AKs ile anlamlı olarak ilişkili saptandı ($p=0.001$). AKK' u olan olguların LKK-İMK, RKK-İMK, mean KK-İMK ve Ba-İMK değerleri, AKK' u olmayan olguların değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (tüm parametreler için $p=0.001$). AKK olanlarda, olmayanlara göre gensini skor anlamlı derecede yüksek saptandı (43.11, 12.34, sırasıyla $p=0.001$).

Sonuç: AKK, MAK, AKs koroner anjografi yapılan hastalarda artmış prevelens göstermektedirler ve bu kalsifikasyonlar birbirleri ile de güçlü korelasyona sahiptir. TTE ile saptanabilen AKK, MAK ve AKs periferik ateroskleroz ve koroner ateroskleroz yükü ve ciddiyeti ile güçlü bir ilişki içindedir. Bu kalsifikasyonlar ileri evre ateroskleroz varlığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve koroner risk faktörlerinden bağımsız olarak agresif medikal tedavi yaklaşımında bulunulması gerektiği konusunda uyarıcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Aort Kapak Sklerozu, Mitral Annuler Kalsifikasyon, Aort Kök Kalsifikasyon, Gensini Skor

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF AORTIC VALVE, MITRAL VALVE, AORTIC ROOT CALCIFICATION AS A MARKER OF ATHEROSCLEROSIS EXTENT

Dr. Musa ÇAKICI
Residency Thesis
Department of Cardiology
Supervisor: Prof. Dr. Vedat DAVUTOĞLU
October 2010, 41 pages

Background: Previously accepted as a passive degenerative consequence of aging, aortic valve calcification and mitral valve annulus calcification are now recognized as active processes with histological similarities to coronary arteries atherosclerosis.

Aim: Thus, this study aimed to evaluate: 1) the value of the combined presence of aortic valve calcification, mitral annulus calcification and aortic root calcification determined by using echocardiography in predicting the presence and extent of coronary angiographic atherosclerotic coronary plaque in patients with suspected coronary artery disease, 2) the relationship between traditional cardiovascular disease risk factors (including high sensitive CRP, lipoprotein (a), homocysteine), and aortic valve calcification, mitral annulus calcification and aortic root calcification, 3) the association of aortic valve calcification, mitral annulus calcification and aortic root calcification with other measures of subclinical atherosclerosis, namely carotid/brachial artery intima-media thickness and, as well as angiographic atherosclerotic burden in patients undergoing coronary angiography.

Methods: We enrolled 146 consecutive patients with proven or suspected coronary artery disease who were referred for coronary angiography at our institution have been selected. The study is comprised of 63% men and 37% women aged 26-80 years (mean age 52.74 ± 8.93). After taking a detailed clinical history, with special attention to risk factor identification, all patients underwent complete transthoracic echocardiographic examination and Carotid and brachial arteries Duplex sonography before underwent coronary angiography on different days. We used the Gensini score for this study to test the burden of atherosclerosis.

Results: AVC significantly associated with MAC and ARC ($p=0.021$, $p=0.001$, respectively). The LCC-IMT, RCC-IMT, mean CC-IMT, MaxCC-IMT and BA-IMT values were significantly higher in the AVC subjects than without AVC ($p=0.001$ for all parameters). Notably, individuals with AVC were found to have higher Gensini score (42.49 vs 8.21 , $p=0.001$). The LCC-IMT, RCC-IMT, mean CC-IMT, MaxCC-IMT and BA-IMT values were significantly higher in the MAC subjects than without MAC ($p=0.017$, $p=0.018$, $p=0.008$, $p=0.011$, $p=0.003$, respectively). Subjects with MAC were found to have higher Gensini score (46.22 vs 23.03 , $p=0.002$). ARC. ARC significantly associated with AVC and MAC ($p=0.001$). The LCC-IMT,

RCC-IMT, mean CC-IMT, MaxCC-IMT and BA-IMT values were significantly higher in the ARC subjects than without ARC ($p=0.001$ for all parameters). Notably, individuals with AVC were found to have higher Gensini score (43.11 vs 12.34, $p=0.001$).

Conclusion: AVC, MAC and ARC are highly prevalent in patients undergoing coronary angiography and strongly correlated with each other. The presence of AVC, MAC, or ARC by echocardiography is highly associated with peripheric atherosclerosis and presence and extent of coronary atherosclerosis. These calcification should be accepted a manifestation of later stage of atherosclerosis and thus, aggrasive preventive approach, independent from the presence of risk factors, may be warranted to retard the atherosclerosis process.

Key words: Aortic Valve Calcification, Mitral Annular Calcification, Aortic Root Calcification, Gensini Score

V. KISALTMALAR

KV	: Kardiyovasküler
KiMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
BA-iMK	: Brakiyal Arter İntima Media Kalınlığı
iMK	: İntima Media Kalınlığı
AKs	: Aort Kapak sklerozu
MAK	: Mitral Annuler Kalsifikasyon
Ht	: Hipertansiyon
DM	: Diabetes Mellitus
hs CRP	: high sensitive C Reaktif Protein
MI	: Miyokard İnfarktüs
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
CRP	: C Reaktif Protein
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
Hys	: Homosistein
Tnf -a	: Tümör Nekrotizan Faktör Alfa
M-CSF	: Makrofaj Koloni Stimüle edici Faktör
LDL-K	: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
TG	: Trigliserit
AV	: Atrioventriküler Valve
LMCA	: Left Main Coronary Artery
LAD	: Left Anterior Dessending
RCA	: Right Coronary Artery
CX	: Circumflex
PDA	: Posterior Dessending
OM	: Optus Marjus
AKK	: Aort Kök Kalsifikasyon
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
LKK-İMK	:Left Karotis Kominis İntima Media Kalınlığı
RKK-İMK	:Right Karotis Komminis İntima Media Kalınlığı
BT	: Bilgisayar Tomografi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AKs'ye göre demografik özellikler

Tablo 2: AKs'ye göre kan değerleri karşılaştırması

Tablo 3: MAK ile AKs, AKs derecesi, MAK derecesi ve AKK ilişkisi

Tablo 4: AKK' nun diğer risk faktörleri ile ilişkisi

Tablo 5: LKK-İMK' a göre AKs için cut off tablosu

Tablo 6. P terminal force ve ekokardiyografik parametreler arasındaki

Tablo 7 : maxİMK' a göre AKs için cut off tablosu

Tablo 8: RKK-İMK' a göre AKs için cut off tablosu

Tablo 9: Gensiniye göre AKs için cut off tablosu

Tablo 10: AKs için lojistik tablosu

VII. ŞEKİL VE RESİMLER

Resim 1. Belirgin Aort kök kalsifikasyonu (A) ve aort kapak sklerozu (kalsifikasyonu) (B) transtorasik ekokardiyografi görüntüleri mevcuttur.

Resim 2: Mitral Annuler Kalsifikasyonun Apikal dört boşluk TTE Görüntüsü

Resim 3. Koroner arter hastalarımızdan normal KİMK olan (A) ve belirgin KİMK olan (B) hasta örneği

Şekil 1: MAK ve arteryel intima media kalınlıkları arasındaki ilişkiler

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz tüm arterleri etkileyen, progresif, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Framingham çalışmasındaki (2) dikkate değer tanımlamalara ve koroner arter hastalığının tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen dünya genelinde ölümün önemli bir nedeni olarak devam etmektedir. Aterosklerozun klinik sunumu heterojendir, sıklıkla koroner ve koroner dışı aterosklerozla ilişkilidir (3). Karotis intima-media kalınlığı ultrasonla ölçülen ve koroner aterosklerozu öngören non-invaziv bir test olarak kullanılmaktadır (4). Önceleri yaşlanmanın pasif dejeneratif bir sonucu olarak kabul edilen aort kapak kalsifikasyonu ve mitral kapak annülüs kalsifikasyonu, şimdilerde koroner arterlerin aterosklerozu ile histolojik benzerlikleri olan aktif bir süreç olarak tanımlanmaktadır (5). Bu kapak kalsifikasyonları genellikle aterosklerozun belirteçleri olarak göz önünde tutulmaktadır. Arter duvarı ya da kalp kapaklarındaki kalsifikasyonların kardiyovasküler veya mortalitenin tüm sebepleri ile pozitif ilişkisi, genel popülasyonlarda ortaya konulmuştur (6,7). Kapak kalsifikasyonlarının bazı çalışmalarda, dislipidemi, hipertansiyon, sigara içiciliği ve diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (8,9). Önemli olarak güncel epidemiyolojik çalışmalarda, hem aort hem mitral kapak anülüs tutan kombine kapak kalsifikasyonlarının kardiyovasküler mortalite ile izole aort veya mitral anülüs kalsifikasyonundan daha güçlü ilişkili olduğu saptanmıştır (10,11).

Çalışmaların bir çoğunda kalsiyum skoruyla koroner arter plak değerlendirmesi öncelikli olarak bilgisayarlı tomografi ile yapılmıştır. Multidedektör bilgisayarlı tomografi kullanılarak kontrast arttırılmış data kazançlı kardiyak BT, koroner damarlarda arteryel kalsiyum ve kapak kalsifikasyonlarını taramada iyi kanıtlanmış bir araç olmasına rağmen, bununla birlikte bu tanısal yöntem, BT'deki iyonize radyasyon ilişkili risklerin artmasına neden olup tarama amacı için ciddi sorunların artışına neden olmaktadır (8,12). Korunmasız iyonize radyasyon maruziyeti kanser gelişim için kesin bir risk faktörüdür, bu görüş açısıyla, aort kapak kalsifikasyonu ve mitral anülüs kalsifikasyonunu direk görüntüleyen transtorasik ekokardiyografi gibi noninvaziv bir test, bazı hastalarda risk tayini için yardım edebilir. En iyi bilgilerimize dayanarak, ekokardiyografi kullanarak kombine kapak ve aort kökü kalsifikasyonu ile kardiyovasküler risk faktörleri ve ateroskleroz yükünü karşılaştıran hiç araştırma yoktur. Bu çalışmada: 1) ekokardiyografi

kullanarak kombine aort kapak kalsifikasyonu, mitral anülüs kalsifikasyonu ve aort kökü kalsifikasyonu değerini ortaya koyarak koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda koroner anjiyografik aterosklerotik plak varlığı ve yükünü tahmin etmeyi, 2) geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri (hs-CRP, lipoprotein (a), homosistein içeren) ile aort kapak kalsifikasyonu, mitral anülüs kalsifikasyonu ve aort kökü kalsifikasyonu arasındaki ilişkiyi, 3) aort kapak kalsifikasyonu, mitral anülüs kalsifikasyonu ve aort kökü kalsifikasyonu ile diğer subklinik ateroskleroz belirteçleri yani karotis/brakiyal arter intima-media kalınlığı ve yanı sıra koroner anjiyografi yapılan hastalarda anjiyografik aterosklerotik yük miktarını ve ciddiyetini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Ateroskleroz

2.1.1. Ateroskleroz Tanım ve Patogenez:

Ateroskleroz, HT, DM, hiperlipidemi, obezite ve sigara gibi risk faktörlerinin tetiklediği, arteriyel intimada aterojenik lipoproteinlerin birikmesiyle oluşan kompleks inflamatuvar ve proliferatif bir süreçtir. Hayatın erken evrelerinde başlayıp, orta yaş ve sonrasında koroner arter hastalığı (KAH) ile sonuçlanan bir fenomendir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen morbidite ve mortalite nedenidir (13).

Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşarak esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Elastik arterlerden (aorta, karotis ve iliak arterler), büyük ve orta büyüklükte musküler arterlere (koroner ve popliteal arterler) kadar değişen sistemik arterleri etkilediği gibi, nadiren daha küçük arterleri de etkileyebilir (14). Karakteristik lezyon intimal tabakadaki plaklardır. Plak bölgesinde düz kas hücreleri, vasküler endotelial hücreler, bağ dokusu, lipid molekülleri, inflamatuvar ve immün hücreler bulunur. İnflamasyon, hastalığın başlangıcı, ilerleme süreci plak rüptürü ve trombus oluşumunda önemli rol oynar (15).

Ateroskleroz oluşumunda en önemli basamak, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K)' ün oksidasyonla değişime uğrayarak damar duvarına girmesidir. Okside LDL-K, salınımını uyardığı sitokinler ve nitrik oksit inhibisyonu ile endotelial hasara neden olarak ateroskleroza hızlandırır (15). Proinflamatuvar sitokin olan interlökin-1 ve tümör nekroz faktör- α 'yı (TNF- α) aktive eder (16). İnterlökin-1 ve TNF- α , interlökin-6'yı uyarak karaciğerden akut faz reaktanlarının (yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) gibi) salınmasına neden olurlar. CRP, fibrinojen, faktör 7, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, doku plazminojen aktivatörü, lipoprotein (a) aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilen akut faz reaktanlarından birkaçıdır (17,18). Klinikte en fazla kullanılanı hs-CRP'dir.

2.1.2.Risk faktörleri:

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (**primer koruma**), belirlenmiş hastalığı olan

kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (**sekonder koruma**) için gereklidir. İnsanlardaki risk faktörlerinin araştırılmasına ilişkin sistematik çalışmalar, yaklaşık olarak son yüzyılın ortalarında başlamıştır. Prospektif, ‘‘Framingham Kalp Çalışmaları’’, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diğer faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır. Gözleme dayanan benzer çalışmalar ABD’de gerçekleştirilmiştir ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri kavramını desteklemiştir (19).

2.1.2.1. Aterosklerozun geleneksel risk faktörleri

- Lipid bozuklukları
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Sigara kullanımı
- Prematür ateroskleroz aile hikayesi
- Yaş
- Erkek cinsiyet

2.1.2.2. Lipit bozuklukları

- Yüksek serum total kolesterol düzeyi (>200 mg/dl)
- Yüksek LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol düzeyi
- Düşük HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol düzeyi

2.1.2.3. Majör risk faktörü olmaya aday diğer lipit bozuklukları

- Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl)
- Artmış lipoprotein artıkları
- Artmış lipoprotein (a)
- Küçük LDL partikülleri

2.1.2.4. Aterosklerozun diğer risk faktörleri

- Metabolik sendrom
- İnfeksiyonlar (Klamidya, Hepatitler, CMV, Helikobakter pilori)
- Homosistein
- İnflamatuar belirteçler (Hs-CRP, Fibrinojen, WBC sayısı, Serum amiloid A, myeloperoksidaz)
- Aspirin rezistansı
- Hava kirliliği

- Lipoprotein
- Lipoprotein bağımlı fosfolipaz A2
- Renal yetersizlik
- Psikososyal risk faktörleri (kronik stres, sosyoekonomik durum, depresyon ve anksiyete vb.)

2.2. Aort Kapak Sklerozu Tanımı ve Patogenezi

Aort kapak sklerozu (AKs) kapak hareketlerinde belirgin kısıtlılığın eşlik etmediği kalınlaşma, ekojenite artışı ve kalsifikasyonla karakterizedir (20) Oldukça sık rastlanan bir durum olup 65 yaş üstü popülasyonda %21-26, 85 yaş üstü popülasyonda ise %48 sıklıkta görülmektedir (8).

AKs' da başlangıçtaki olay mekanik stres bölgelerinde oluşan endotel hasarıdır. Hasarlı bölgeden plazma lipoproteinleri endotel altı bölgeye infiltre olur. Okside LDL gelişmesiyle bölgeye makrofaj göçü başlar ve bunlar köpük hücrelerine dönüşürler. Okside LDL ayrıca fibroblastlardan kalsifikasyonun başlaması için çekirdek oluşturacak maddelerin de salgılanmasını uyarır. Makrofajlar ile birlikte infiltrasyon bölgesine gelen T lenfositlerinin salgıladığı beta transforming growth faktör, ekstraselüler matriks sentezini tetikler. Bu maddenin uyarısı ile osteoblast benzeri hücreler oluşur ve osteopontin, osteonektin sentezi başlar. Osteopontin kemikleşmede rol oynayan bir proteindir. Aort yapraklarındaki düzensiz kalınlaşmanın dejeneratif aort darlığının öncüsü olduğuna inanılmaktadır. Kapak kalınlaşması öncül lezyon olup lipid birikimi, hücre infiltrasyonu ve ekstraselüler maddelerin toplanmasıyla açıklanmaktadır (21).

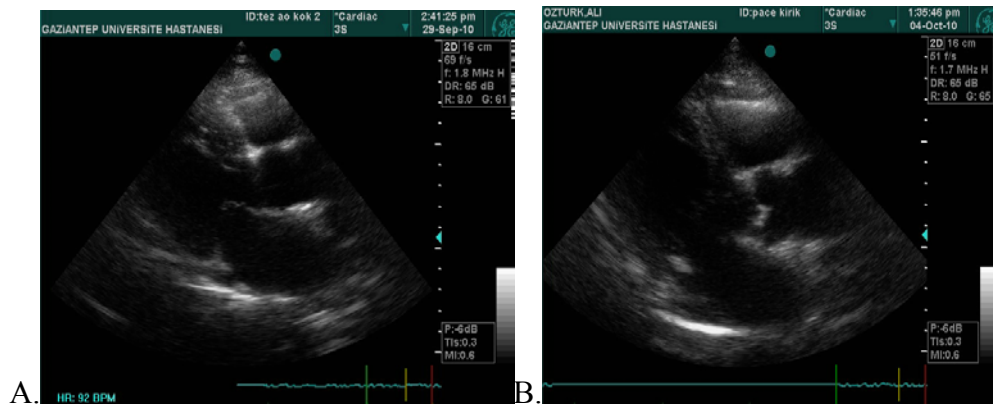
2.2.1. Aort Kapak Sklerozu ve Ateroskleroz İlişkisi

Koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu bilinen artmış toplam kolesterol, LDL, lipoprotein (a), trigliserit, düşük HDL kolesterol düzeyi, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi geleneksel ateroskleroz risk faktörleri yapılan araştırmalarda artmış AKs ve aort kök kalsifikasyon sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (Resim 1) (22).

Sklerotik aort kapakta lipidlerin varlığı yıllar önce belirlenmişti. Fakat sklerozla arasındaki ilişkinin mekanizması bilinmemekteydi. Bugün eldeki kanıtlar dokudaki lipidlerin kalsifikasyonu uyardığını göstermektedir (23). Aort kapağın mineral bileşimi dokudaki kolesterol düzeyiyle ilişkilidir ve kolesterol kapakta

kalsiyum kristallerinin kümelenmesine neden olmaktadır (23). 25 hidroksi kolesterol gibi okside kolesterol ürünleri koroner aterosklerozda da bulunmaktadır ve kapak kalsifikasyonunu da in vitro çalışmalarda hızlandırdığı belirlenmiştir (24). Okside lipidler sklerotik kapağın erken lezyonlarında bulunur ve kapaktaki ateroskleroz sürecini hızlandırır. Yüksek kolesterolü diyetle beslenen tavşanların aort kapağında makrofaj seviyesinin arttığı ve kemik matriks proteinlerinin olduğu görülmüş ve atorvastatin kullanımı ile bu etki önlenmiştir (25). Arterdeki aterosklerotik plaklarda fibroz doku gelişiminde ve plağın kalsifikasyonunda vasküler düz kas hücrelerinin önemli rolü olduğu bilinmektedir. Aort kapağın intersisyal alanında vasküler düz kas hücrelerine benzer miyofibroblast denen hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler kollajen ve diğer ekstraselüler matriks proteinlerini salgırlar. İn vitro ortamda miyofibroblast hücre kültüründe yapılan incelemede bir kısım hücrede spontan fenotipik farklılaşma olduğu ve osteoblastlara benzer hücrelere dönüşüp kalsifik nodüller oluşturduğu görülmüştür ve benzer etki vasküler düz kas hücrelerinde de görülebilir (26).

Clandra ve arkadaşlarının yaptığı ilginç bir klinik araştırmada ise acil servise göğüs ağrısı nedeniyle başvuran 415 hasta AKs bulunan ve bulunmayan iki gruba ayrılmış ve bir yıllık kardiyovasküler olay oranı AKs bulunan grupta daha yüksek bulunmuştur. AKs grubunda koroner arter hastalığı sıklığı da daha yüksek bulunmuştur (27). Yine AKs grubunda CRP düzeyleri de anlamlı derecede yüksektir. AKs ile artmış kardiyovasküler olay ilişkisinin artmış sistemik inflamasyona bağlı olduğu savunulmuştur. Ayrıca AKs'nin ciddiyeti arttıkça buna paralel olarak CRP düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir.



Resim 1. Belirgin Aort kök kalsifikasyonu (A) ve aort kapak sklerozu (kalsifikasyonu) (B) transtorasik ekokardiyografi görüntüleri mevcuttur.

2.3. Mitral Annuler Kalsifikasyon Tanımı ve Patogenezi

Her iki yaprakçık, kalbin fibröz iskeleti içindeki fibromusküler doku halkasına tabanlarından bağlıdır. Bu yapı *annulus fibrosus* olarak adlandırılır. Bu fibröz üçgen, annulus fibrosusun ana bileşenleri olup, kommissürlerin birleştiği yerdir.

Mitral annuler kalsifikasyon (MAK), mitral kapağın fibroz halkasında kalsiyum ve lipid birikimi ile karakterize kronik, dejeneratif bir hastalıktır (Resim 2). İlk kez 1908 yılında, Bonninger tarafından tarif edilmiş ve atrioventriküler (AV) tam blok ile ilişkisi gösterilmiştir (28). MAK, primer olarak posterior anüler bölgede görülür. Nadiren anterior yaprakçığa kadar uzanır. MAK' da gelişen ilk patolojik olay mitral annulusun kollajen yapısının fibriller yapıya dönüşmesidir. Bu değişim anüler bölgede lipid birikimini, ardından küçük odaklar halinde başlayan kalsifikasyonu uyarır.

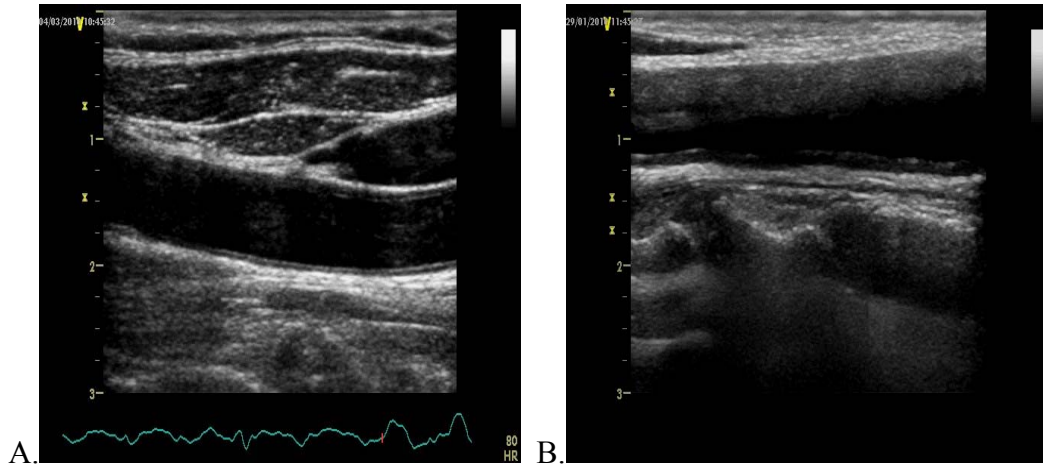
Mitral annuler kalsifikasyon, otopsi serilerinde en sık karşılaşılan kardiyak patolojilerden birisidir. Genel populasyonda görülme sıklığı, % 3-8 arasındadır (29). İleri yaşlarda, kadınlarda, kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda daha sık görülür. Yaş, hiperlipidemi, Ht, DM, obezite gibi risk faktörleri; hem ateroskleroz hem de MAK için ortak risk faktörleridir (29).

2.3.1 Mitral Annuler Kalsifikasyon ve Ateroskleroz İlişkisi

Mitral annuler kalsifikasyonu olan hastalarda aterosklerotik KV hastalığın farklı formları olan karotis arter stenozu, KAH, periferik arter stenozu ve aortik ateromun yüksek prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir (30). Koroner ateroskleroz, MAK ve aort kapak kalsifikasyonu, lipitten zengin beslenme sonucu oluşan büyük yağ plakları içerisine kalsifik depozitlerin birikmesi gibi benzer etiyoloji ve gelişim süreci gösterir. Genç olgular üzerinde yapılan otopsi çalışmaları, koroner aterosklerozun etiyolojisinde rol aldığı düşünülen köpük hücrelerinin, mitral kapak arka yaprakçık ventrikül yüzünde ve aort küspislerinin aortik yüzünde olduğunu göstermiştir (31). Bu bilgiler ateroskleroz ve MAK'ın ortak birçok risk faktörüne sahip olduğunu ve aort kapak kalsifikasyonu ile birlikte kökeninde benzer etiyolojinin olabileceğini desteklemektedir (31).

Mitral annuler kalsifikasyon, HT ve yaşın aortik ateromanın bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (30). MAK, aortik aterom plakları için sağlam bağımsız bir prediktördür. MAK, önemli bir prognostik göstergedir. Framingham çalışmasının uzun süreli takibinde MAK' lu hastalarda, MAK' u olmayan hastalara göre KV olay, inme ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski daha yüksek bulunmuştur. Bu bilgi

KIMK'ı değerlendirirken dikkat edilmesi gereken birkaç önemli nokta vardır. Bunlardan belki de en önemlisi KIMK'nın tüm insanlarda standart bir değerinin olmadığı, KIMK değerlerini karşılaştırırken mutlaka yaş ve cinsiyetin göz önüne alınması gerektiğidir. Yine KIMK toplumlar arasında farklılık gösterebilir. Her ne kadar bildirilen ortalama KIMK değerleri arasında farklılıklar olsa da erişkinlerde 12 mm ve üzeri KIMK değerinin anormal olduğu kabul edilmektedir (35). Yıllık KIMK'daki artışın $\leq 0,03$ mm/yıl olduğu ve bunun üzerindeki bir artışın kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (36).



Resim 3. Koroner arter hastalarımızdan normal KİMK olan (A) ve belirgin KİMK olan (B) hasta örneği.

2.5. High Sensitive C Reaktif Protein ve Ateroskleroz İlişkisi

C-reaktif protein (CRP) insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. İnflamatuvar yanıtın akut fazı, herhangi bir uyarıya karşı (enfeksiyon, travma vb) ani bir şekilde başlatılan fizyolojik değişikliklerle karakterizedir. C-reaktif protein nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur ve enfeksiyon, doku zararlanması ve enflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir (37).

Son yıllarda CRP yüksekliğinin, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Ridker ve arkadaşları 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir (38). Araştırmacılar bir primer koruma çalışmasında serum LDL kolesterolü yüksek olmayan, ancak CRP düzeyleri

yüksek olanlarda 3- hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörü olan lovastatinin kardiyovasküler olayları engelleyebileceğini göstermişler, akut koroner olayların önlenmesi amacıyla statin başlanması CRP düzeylerinin ölçüt olarak alınabileceğini belirtmişlerdir (39).

2.6. Lipoprotein (a) ve Homosistein Ateroskleroz İlişkisi

Lipoprotein (a), yüksek oranda glikozillenmiş bir protein olan apoprotein (a)'ya tutunmuş, LDL benzeri makromoleküler kompleks yapıda bir moleküldür, ve prematüre koroner ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Apoprotein (a)'nın aterosklerotik plakta birikme eğilimi ve Lp (a)'nın fibrinolizisi inhibe etmesi, bu risk faktörlerinin mekanizması olduğunu düşündürmektedir.

Birçok prospektif gözlemsel çalışmada nutrisyonel ve genetik faktörlerin de etkisiyle plazma homosistein seviyeleri ve koroner arter hastalığı arasında belirgin bir ilişki saptanmış ve homosisteinin endotel, trombosit ve koagülasyon kaskatına olan etkileri nedeniyle nativ damar hastalığı için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (40).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Karar no:07-2010-36; 07/07/2010) alındıktan sonra, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Tüm olgular çalışmaya alınmadan önce bilgilendirildi ve onayları alındı.

3.1. Hasta Seçimi

Ağustos 2004-Aralık 2004 tarihleri arasında kliniğimizde şüpheli veya kanıtlanmış koroner arter hastalığı nedeni ile koroner anjiyografisi yapılmış olan 146 hasta retrospektif taramayla çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların % 63' ü erkek, %37' si kadın ve 26-80 yaş arasında idi (yaş ortalaması 52.74 ± 8.93).

Aort darlığı (transtorasik ekokardiyografide akım velositesi >2.5 m/sn) , romatizmal kapak hastalığı, protez kapağı, biküspit aortik kapağı, konjenital kalp hastalığı, bakteriyel endokardit öyküsü, hipertrofik kardiyomiyopatisi, koroner arter by-pass öyküsü ve perkütan koroner girişim öyküsü, hemodiyaliz öyküsü olan hastalar ve kötü akustik penceresi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma bölgesel araştırma etik kurulu tarafından onaylandı. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirildi ve rızaları alındı. Ayrıntılı klinik hikaye alındıktan sonra, özenle risk faktörleri tespit edildi, tüm hastaların koroner anjiyografi öncesinde farklı günlerde transtorasik ekokardiyografileri ve karotis/brakiyal arter dopler ultrasonografi incelemeleri yapıldı. Testlerin her biri diğer test sonuçlarından habersiz farklı gözlemciler tarafından yapıldı.

3.2. Kardiyovasküler risk faktörlerinin tayini

Kardiyovasküler risk faktörleri muayene sırasında hastalarla görüşülerek belirlendi. Tüm kişilerden kardiyak kateterizasyon başlangıcında ayrıntılı lipit analizi için seri kan örnekleri toplandı. Total plazma kolesterol, düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol), yüksek- dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) ve trigliserid (TG) ölçüldü. Hipertansiyon (HT) farklı zamanlarda iki defa ölçülen sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması veya antihipertansif tedavi alması olarak kabul edildi. Diabetes mellitus (DM) tanısı açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl olması veya antidiyabetik tedavi alıyor olması ile kondu. Kilo ve boy ölçümü ayakkabı olmadan hafif giysiler ile yapıldı. Vücut kitle indeksi vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek hesaplandı. Son 12 ay içinde aktif sigara içenler sigara içicisi olarak kabul edildi. Plazma hs-CRP ve lipoprotein (a)

siemens marka nefolometre ile hastanemiz biyokimya laboratuvarında okundu. Plazma homosistein düzeyleri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında siemens marka immulite 2000 cihazı ile chemiluminescent yöntemi ile ölçüldü.

3.3. Ekokardiyografik inceleme

Tüm hastalara TTE yapıldı (vivid 7GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). Tüm hastalar M-mode, iki boyutlu ve dopler EKO içeren ayrıntılı muayeneden geçirildiler. Aortik kapak sklerozu kapaklarda fokal ekojenite artışı ile birlikte parlaklık ve kalınlıkta artış olması beraberinde eşlik eden kapak hareket kısıtlılığı olmaması ve akım artışı olmaması (transaortik akım velosite < 2.5 m/sn) olarak tanımlandı (41). Ön örnek ekokardiyografik testlerde gözlemciler arasında aortik kapak skleroz tanısı konulmasında kabul edilemez farklılıklar olması nedeni ile sadece ekojenite artışı olup kalınlık artışı olmayan aortik kapaklar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm TTE' ler karotis/brakiyal arter dopler sonuçları ve koroner anjiyografi sonuçlarını bilmeyen bir hekim tarafından yapıldı. Normal kapak yapısı olan hastalar 'AKs yok' , belirgin parlaklık ve kalınlık artışı olanlar ' AKs var' olarak sınıflandı. Gözlemciler arası değişkenlik rastgele seçilen 30 farklı hastanın yeniden değerlendirilmesi ile belirlendi. AKs tanısı konulmasında gözlemci içi ve gözlemciler arasında fark saptanmadı. TTE da parasternal uzun aksta aort kök kalsifikasyonu (AKK) tarandı. Aort kök duvarında ekojenite ve kalınlık artışı (duvar kalınlığı > 2.2 mm) AKK olarak tanımlandı (42). Mitral annuler kalsifikasyon (MAK) tanısı daha önce Davutoğlu ve arkadaşlarının tanımlamış olduğu TTE kriterlerine göre konuldu. Davutoğlu ve arkadaşları MAC' u TTE da parasternal kısa ve uzun aksta posteror kapakta veya atriyoventriküler oluk kavşagında yoğun ekojen görünümde çıkıntılı bir yapı olarak tanımlamışlardır (43). MAC > 5 mm üzerinde ciddi olarak kabul edildi.

3.4. Karotis ve Brakiyal Arter Dopler Ultrasonografisi

Karotis arter dopler ultrasonografisi Siemens Sonoline Elegra İleri Ultrasonografi cihazı ile supin pozisyonda, yarı karanlık bir odada yapıldı (Issaquah,WA, ABD). Tüm hastaların USG'si tanıyı bilmeyen aynı hekim tarafından yapıldı. Dopler USG de rutin karotis arter incelemesine ek olarak karotis çap ve İMT bakıldı. Çap ölçümleri 7.2-MHz lineer transuder ile İMT ise 12MHz lineer transuder ile yapıldı. İMT karotis komminis arterde, uzun aksta bulbustan 10mm proximalden ölçüldü (44). Brakiyal arter İMT antekubital fossadan diastol esnasında ölçüldü ve 4 farklı ölçüm sonucunun ortalaması alındı.

3.5. Koroner Anjiyografi ve Gensini Skorlaması

Koroner anjiyografi Philips, İntegrıs H5000 sistemi ile standart Judkins veya Sones tekniği kullanılarak ve multipl görüntü alınarak yapıldı. En az 5 görüntüden ikisi sol koroner arteri ve en az iki tanesi de sağ koroner arteri görüntülemek için çekildi. Anjiyografik sonuçlar TTE ve Dopler USG bulguları hakkında bilgisi olmayan bir kardiyolog tarafından yorumlandı.

Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır (45). Koroner aterosklerozun ciddiyeti, koroner arterlerin lümenlerinin daralmasını evreleyerek, %1-%25 daralmaya 1, %26-%50 daralmaya 2, %51- %75 daralmaya 4, %76-%90 daralmaya 8, %91-%99 daralmaya 16 ve total oklüzyona 32 puan vermek kaydıyla uygulanan Gensini skorlaması ile değerlendirilmiştir (3). Bu skorlar daha sonra, lezyonun pozisyonunun önemine binaen belirlenmiş olan katsayılarla çarpılarak (LMCA için 5, proksimal LAD ve proksimal CX için 2.5 (CX dominant ise 3.5), LAD orta bölgesi için 1.5, distal LAD, ilk diagonal, proksimal, orta ve distal RCA, PDA, distal CX ve orta CX (CX dominantısa 2) ve OM için 1 ve ikinci diagonal ve PL için 0.5) toplanmaları sonucunda Gensini skoru elde edilmektedir.

3.6. İstatistiksel analiz

Verilerin analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 versiyonu ile yapıldı. Sayısal değerler ortalama $\pm$ SD (standart sapma) veya oransal olarak değerlendirildi. Çalışma ve kontrol gurupları arasındaki karşılaştırmalarda devamlı değişkenler için Student' s t-test ve Mann Whitney U test, kategorize değişkenler için χ^2 testi kullanıldı. Gözlemci içi ve gözlemci arası değişkenlik için kappa testi yapıldı. Çok değişkenli analiz stepwise logistic regression analysis kullanılarak, KAH ile kapak kalsifikasyonu ve diğer risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Yapılan bütün analizlerde $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Anjiyografi ateroskleroz tahmini için en iyi AKs cut off değerlerinin belirlenmesi amacıyla Roc eğrisi analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma Ağustos 2004-Aralık 2004 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Karar no:07-2010-36; 07/07/2010) alındıktan sonra, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. 92'si erkek (% 63.0) ve 54'ü kadın (% 37.0), toplam 146 olgu üzerinde yapılmıştır.

4.1. AKs için İstatistik Özellikleri

AKs'si olan olguların yaş ortalamaları, AKs'si olmayan olguların yaş ortalamalarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (Tablo 1) ($p=0,01$, $p=0,06$ sırasıyla).

Tablo 1: AKs'ye göre demografik özellikler

Demografik özellikler		AKs				p
		Var (n=101)		Yok (n=45)		
		Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
Yaş		54,91	8,34	47,87	8,36	0,001**
Boy		165,07	7,73	162,71	8,66	0,103
Kilo		73,69	11,19	73,59	9,71	0,957
Bel		96,97	9,79	97,31	9,78	0,846
Bel/Kalça		0,95	0,06	1,15	1,47	0,386
BMI		27,18	3,90	27,94	4,01	0,279
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	71	70,3	21	46,7	0,006**
	Kadın	30	29,7	24	53,3	
Menopoz	Var	27	26,7	20	44,4	0,034*
	Yok	74	73,3	25	55,6	
Hipertansiyon	Var	43	42,6	14	31,1	0,190
	Yok	58	57,4	31	68,9	
Diyabet	Var	13	12,9	2	4,4	0,121
	Yok	88	87,1	43	95,6	
Sigara	Var	33	32,7	14	31,1	0,852
	Yok	68	67,3	31	68,9	
Aile öyküsü	Var	16	15,8	5	11,1	0,452
	Yok	85	84,2	40	88,9	

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

AKs ile DM, Ht, ailesel KAH öyküsü ve sigara içiciliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 1).

Menopoz olan olgularda AKs oranı istatistiksel olarak ileri anlamlı yüksektir (Tablo 1) ($p=0.34$).

AKs ile hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı ve KAH aile öyküsü varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 1).

Lipit parametrelerinden sadece trigliserit yüksekliği AKs ile anlamlı ilişkilidir (Tablo 2) ($p=0.003$).

Tablo 2: AKs'ye göre kan değerleri karşılaştırması

Kan değerleri	AKs				p
	Var (n=101)		Yok (n=45)		
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
Kolesterol	193,09	39,18	190,82	43,87	0,756
Trigliserit	242,79	128,63	185,96	93,39	0,003**
HDL	40,37	7,87	40,67	7,52	0,829
LDL	106,45	34,69	114,60	33,81	0,188
Üre	35,71	11,31	31,11	9,79	0,019*

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

AKs'si olan olguların üre değerleri, AKs'si olmayan olguların üre değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (Tablo 2) ($p=0,019$).

AKs ile MAK ve AKK arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,021$, $p=0,001$ sırasıyla).

AKs'si olan olguların LKK-İMK, RKK-İMK, mean KK-İMK ve BA-İMK değerleri, AKs'si olmayan olguların değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (tüm parametreler için $p=0.001$).

AKs ile koroner anjografik Gensini skoru arasında önemli derecede anlamlı korelasyon saptandı. AKs olanlarda, olmayanlara göre gensini skor anlamlı derecede yüksek saptandı (42.49, 8.21, sırasıyla).

Plazma hs-CRP, Lipoprotein (a) ve homosistein düzeyleri ile AKs arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

AKs ile koroner anjiyografide saptanan ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. AKs' si olan hastalarda ($p=0.001$), multipl damar hastalığı sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çok değişkenli analiz stepwise logistik regresyon ile yapıldı. Çok değişkenli analiz sonucunda yaş ($p< 0.001$), trigliserit ($p=0.005$), max KK-İMK ($p=0.024$) ve aterosklerotik koroner arter sayısının ($p=0.002$), AKs nin prediktörleri olduğu saptandı.

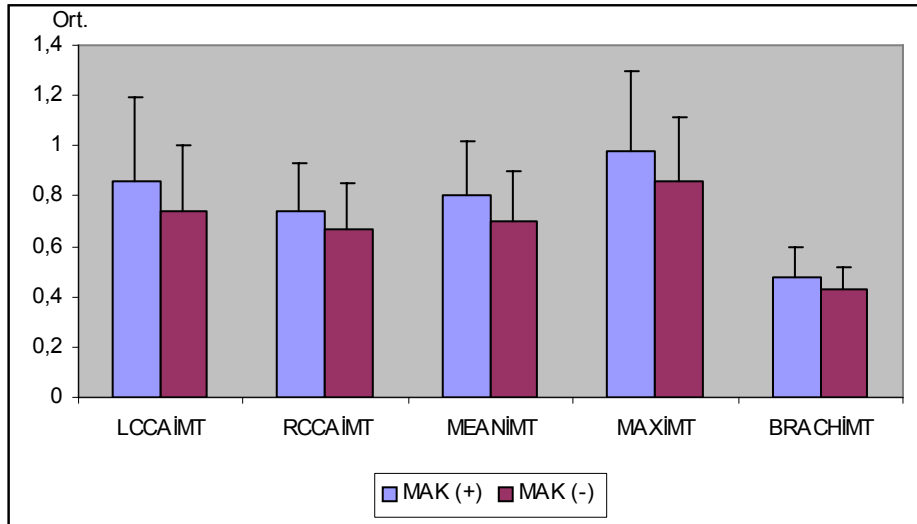
4.2. MAK için İstatistik Özellikleri

MAK'ı olan olguların yaş ortalamaları, MAK'ı olmayan olguların yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0.02$).

MAK ile hipertansiyon, sigara kullanımı ve KAH aile öyküsü varlığı ve lipit parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken; MAK ile diyabet arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır ($p=0.017$). MAK'ı olan olgularda diyabet oranı, MAK'ı olmayan olgulardaki diyabet oranından anlamlı düzeyde yüksektir.

MAK, AKs ve AKK ile anlamlı olarak ilişkili saptandı ($p=0.011$, $p=0.001$, sırasıyla) (Tablo 3).

MAK'u olan olguların LKK-İMK, RKK-İMK, mean KK-İMK ve BA-İMK değerleri, MAK'u olmayan olguların değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (Şekil 1) ($p=0.017$, $p=0.018$, $p=0.008$, $p=0.011$, $p=0.003$, sırasıyla).



Şekil 1: MAK ve arteriyel intima media kalınlıkları arasındaki ilişkiler

MAK ile koroner anjografik Gensini skoru arasında önemli derecede anlamlı korelasyon saptandı. MAK olanlarda gensini skor anlamlı derecede yüksek saptandı (46.22, 23.03 ve $p=0.002$).

Tablo 3: MAK ile AKs, AKs derecesi, MAK derecesi ve AKK ilişkisi

		MAK				<i>p</i>
		Var (n=56)		Yok (n=90)		
		n	%	n	%	
<i>AKs derecesi</i>	Yok	11	19,6	34	37,8	<i>0,011*</i>
	Hafif	30	53,6	47	52,2	
	Orta	10	17,9	8	8,9	
	İleri	5	8,9	1	1,1	
<i>MAK derecesi</i>	Yok	-	-	90	100,0	<i>0,001**</i>
	Hafif	41	73,2	-	-	
	İleri	15	26,8	-	-	
<i>AKK</i>	Yok	-	-	2	2,2	<i>0,001**</i>
	Hafif	47	83,9	45	50,0	
	İleri	9	16,1	43	47,8	

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Plazma hs-CRP, Lipoprotein (a) ve homosistein düzeyleri ile MAK arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

MAK ile koroner anjiyografide saptanan ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. MAK' u olan hastalarda ($p=0.002$) multipl damar hastalığı sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çok değişkenli analiz stepwise logistik regresyon ile yapıldı. Çok değişkenli analiz sonucunda kadın cinsiyet ($p< 0.035$, $\beta=2.3$), BA-İMK ($p=0.049$, $\beta=29.7$)ve aterosklerotik koroner arter sayısının ($p=0.002$, $\beta=1.7$), MAK'un prediktörleri olduğu saptandı.

4.3. AKK için İstatistik Özellikleri

AKK olan hastalar olmayanlara göre daha yaşlı olup AKK erkeklerde daha sık görülmektedir ($P=0.001$).

Menopoz olan olgularda AKK oranı istatistiksel olarak ileri anlamlı yüksektir ($p=0.03$).

AKK ile hipertansiyon, sigara kullanımı ve KAH aile öyküsü varlığı ve lipit parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

AKK'u olan olguların üre değerleri, AKK'u olmayan olguların üre değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p=0,016$).

AKK, MAK ve AKs ile anlamlı olarak ilişkili saptandı ($p=0.001$).

AKK'u olan olguların LKK-İMK, RKK-İMK, mean KK-İMK ve BA-İMK değerleri, AKK'u olmayan olguların değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (Tablo 4) (tüm parametreler için $p=0.001$).

AKK ile koroner anjografik Gensini skoru arasında önemli derecede anlamlı korelasyon saptandı. AKK olanlarda, olmayanlara göre gensini skor anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 4) (43.11, 12.34, sırasıyla $p=0.001$).

Tablo 4: AKK' nun diğer risk faktörleri ile ilişkisi

		AKK				<i>p</i>
		Hafif (n=92)		İleri (n=52)		
		Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
LKK-İMK		0,86	0,32	0,65	0,17	<i>0,001**</i>
RKK-İMK		0,75	0,18	0,60	0,15	<i>0,001**</i>
MEANİMK		0,81	0,22	0,62	0,15	<i>0,001**</i>
MAXİMK		0,99	0,31	0,77	0,16	<i>0,001**</i>
BA-İMK		0,49	0,11	0,38	0,07	<i>0,001**</i>
Gensini		43,11	42,50	12,34	24,42	<i>0,001**</i>
Hs-CRP		1,02	1,94	0,67	0,61	<i>0,758</i>
Homosistein		17,17	9,12	19,08	12,18	<i>0,288</i>
Lp (a)		0,33	0,28	0,33	0,31	<i>0,645</i>
		n	%	n	%	
<i>KAH</i>	Var	86	93,5	23	44,2	<i>0,001**</i>
	Yok	6	6,5	29	55,8	
<i>Hasta koroner arter sayısı</i>	0	24	26,1	37	71,2	<i>0,001**</i>
	1	24	26,1	14	26,9	
	2	20	21,7	-	-	
	3	24	26,1	1	1,9	

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Plazma hs-CRP, Lipoprotein (a) ve homosistein düzeyleri ile AKK arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4).

AKK ile koroner anjiyografide saptanan ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. AKK' u olan hastalarda ($p=0.001$), multipl damar hastalığı sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 4).

Eldeki veriler neticesinde, AKs nun LKK-İMK, mean İMK, max İMK, RKK-İMK ve Gensini skorlamasına göre cut off tabloları yapıldı. (Tablo 5,6,7,8,9,10)

Tablo 5: LKK-İMK' a göre AKs için cut off tablosu

Değer	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kes.değ.	Negatif kes.değ.	Doğruluk	Göreceli risk
0,60	94,06	24,44	73,64	64,71	72,60	2,09
0,70	76,24	57,78	80,21	52,00	70,55	1,67
0,80	54,46	75,56	83,33	42,50	60,96	1,45
0,90	59,41	86,67	89,36	40,40	56,16	1,50
1,00	26,73	95,56	93,10	36,75	47,95	1,47

Tablo 6 : meanİMK' a göre AKs için cut off tablosu

Değer	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kes.değ.	Negatif kes.değ.	Doğruluk	Göreceli risk
0,60	89,11	42,22	77,59	63,33	74,66	2,12
0,65	79,21	62,22	82,47	57,14	73,97	1,92
0,70	67,33	73,33	85,00	50,00	69,18	1,70
0,75	59,41	86,67	88,06	46,84	65,75	1,66
0,80	49,50	88,89	90,91	43,96	61,64	1,62
0,83	42,57	91,11	91,49	41,41	57,53	1,56

Tablo 7 : maxİMK' a göre AKs için cut off tablosu

Değer	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kes.değ.	Negatif kes.değ.	Doğruluk	Göreceli risk
0,70	97,03	20,00	73,13	75,00	73,29	2,93
0,80	80,20	57,78	81,00	56,52	73,29	1,86
0,90	60,40	75,56	84,72	45,95	65,07	1,57
1,00	59,41	86,67	90,74	43,48	60,96	1,61
1,10	28,71	95,56	93,55	37,39	49,32	1,49

Tablo 8: RKK-İMK' a göre AKs için cut off tablosu

Değer	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kes.değ.	Negatif kes.değ.	Doğruluk	Göreceli risk
0,50	97,03	11,11	71,01	62,50	70,55	1,89
0,60	90,10	46,67	79,13	67,74	76,71	2,45
0,70	67,33	77,78	87,18	51,47	70,55	1,80
0,75	59,41	86,67	90,00	41,67	58,22	1,54
0,80	43,56	88,89	89,80	41,24	57,53	1,53
0,90	26,73	97,78	96,43	37,29	48,63	1,54

Tablo 9: Gensiniye göre AKs için cut off tablosu

Değer	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kes.değ.	Negatif kes.değ.	Doğruluk	Göreceli risk
8,00	75,25	80,00	89,41	59,02	76,71	2,18
12,00	68,32	80,00	88,46	52,94	71,92	1,88
15,00	63,37	84,44	90,14	50,67	69,86	1,83
20,00	59,41	86,67	90,91	48,75	67,81	1,77
29,00	56,44	86,67	90,48	46,99	65,75	1,71
33,00	53,47	91,11	93,10	46,59	65,07	1,74
36,00	48,51	91,11	92,45	44,09	61,64	1,65
40,00	46,53	91,11	92,16	43,16	60,27	1,62
42,00	43,56	93,33	93,62	42,42	58,90	1,63
46,00	36,63	95,56	94,87	40,19	54,79	1,59

Tablo 10: AKs için lojistik tablosu

	B	S.E.	Sig.	Exp (B)	% 95 C.I.	
					Min.	Max.
Yaş	0,119	0,036	0,001**	1,127	1,050	1,209
Cinsiyet	1,107	0,589	0,060	3,026	0,954	9,604
Trigliserit	0,007	0,002	0,005**	1,007	1,002	1,012
RKK-İMK	22,650	8,618	0,009**	0,00	317,01	
MEANİMK	-39,728	17,372	0,022*	0,00	0,000	0,003
MAXİMK	20,862	9,228	0,024*	0,00	16,063	
Hasta koroner arter sayısı	1,151	0,380	0,002**	3,162	1,500	6,662
Constant	-13,133	2,831	0,001**			

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; MAK, AKs, AKK' unun koroner risk faktörleri, karotis ve brakial arter ateroskleroza ve koroner arter plak yükü ile olan ilişkisini inceledik. Çalışmanın major bulgusu ekokardiyografi ile tespit edilen MAK, AKs, AKK' unun periferik ve koroner ateroskleroz plak varlığı ve plak yükü ile önemli oranda ilişkili olmasıdır. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda MAK (% 38), AKs (% 69), AKK (% 63) prevelansının artmış olduğu ve bu parametrelerin birbirleriyle de güçlü korelasyona sahip olduğu görüldü.

Bu parametreler TTE' nin kardiyovasküler risk sınıflamasına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. TTE' nin düşük maliyetli olması, radyasyon maruziyetine neden olmaması, taşınabilir olması koroner anjiyografi yapılacak hastalarda MAK, AKs ve AKK taraması açısından TTE kullanımını cazip hale getirmektedir.

Beklenmedik bir şekilde geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile AKs da yaş, artmış trigliserit seviyesi ve erkek cinsiyet hariç, MAK' da yaş ve DM hariç, AKK' da yaş hariç hiçbir ilişki saptanmadı. Bu çelişkinin muhtemel nedeni koroner anjiyografi yapılan yüksek riskli hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması ve koroner anjiyografide KAH tanısı almamış hastaların çalışmaya dahil edilmemesinden kaynaklanmaktadır.

Bizim bulgularımız daha önce yapılmış olan benzer çalışmaların bulguları ile uyumlu sonuçlar sağladı: Corciu ve arkadaşları; AKK, MAK ve AKs' u kalsifikasyon skor indexi toplamının, kardiyovasküler risk faktörü profili ve koroner ateroskleroz ile ilişkili olduğunu bildirdiler (46). Tolstrup ve arkadaşları (47); transözefagial ekokardiyografi ile saptanan AKK, MAK ve AKs' unun erkeklerde prevelansının artmış olduğunu ortaya koydular. Ve bu parametrelerin saptanmasının aortik aterom, karotis, periferik ve koroner arter hastalığı ile güçlü bir korelasyonunun olduğunu rapor ettiler. Pressman ve arkadaşlarının (48); BT tarama ve TTE ile global kardiyak kalsifikasyonun ateroskleroz ile ilişkisini inceledikleri çalışmada, her iki modalitenin aterosklerozun ciddiyeti ile çok iyi korelasyona sahip olduğunu gösterdiler. Yine Jeon ve arkadaşları (49); yaptığı başka bir çalışmada; 65 yaş altında şüpheli KAH' ı olan TTE'de MAK, AKK ve AKs' u saptanan hastalarda

koroner risk faktörlerin ve multipl yerleşimli kardiyak kalsiyum depozitlerinin varlığının, anormal miyokardiyal perfüzyon tomografi (SPECT) ve anjiyografik olarak saptanan KAH' nın iyi bir prediktörü olduğunu saptadılar. 55 yaş altındaki erkek ve kadınlarda bu parametrelerin KAH'ı için marker olarak kullanılabileceğini vurguladılar. Zhang ve arkadaşları (50); kardiyovasküler kalsifikasyonların uzunluğu ve ciddiyeti ile (AKs, AKK, MAK ve ultrasonografik olarak saptanan femoral arter, karotis arter, abdominal aorta ve diğer arteriyel kalsifikasyonlar) tüm nedenlere bağlı ölümler arasındaki ilişkiyi inceleyen güncel bir çalışma yaptılar. Ve artmış arteriyel ve kardiyak kalsifikasyon skoru olan hospitalize edilmiş yaşlı popülasyonda tüm nedenlere bağlı ölümlerde artış ile ilişkili olduğunu saptadılar. Utsunomiya ve arkadaşları (51); multidedektör BT ile AKs ve MAK olan hastalarda koroner ateroskleroz ilişkisini inceleyen bir çalışma yaptılar ve AKs ve MAK kombinasyonu birlikte olan hastalarda koroner arterlerdeki ateroskleroz yükünün ve uzunluğunun daha ciddi olduğu ve plak yırtılabilirliğinin daha fazla olduğunu saptadılar.

Bizim çalışmamızın yukarıda bahsedilen çalışmalardan en önemli farklılığı çalışmamızda kardiyovasküler kalsikasyonun araştırılmasında maliyet açısından ucuz ve uygulanabilirlik yönünden kolay olan ve hastalarda radyasyon maruziyetine neden olmayan non-invaziv TTE' nin kullanılmış olmasıdır. Ve daha da önemlisi koroner ateroskleroz yükünün ve ciddiyetinin gensini skorlaması ile tasnif edilmiş olmasıdır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular; şüpheli KAH' ı olanların TTE ile saptanan AKs, AKK, MAK varlığında aterojenik risk faktörlerinin daha agresif bir şekilde takip ve tedavi edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Bizim görüşümüz AKs, AKK, MAK ateroskleroz yüküyle güçlü bir ilişki içinde olduğu yönündedir. Bu nedenle bu parametrelerin varlığı artmış mortalite ve morbiditeyi predikte olabilir.

Koroner anjiyografi yapılan hastalarda risk sınıflaması için AKs, AKK, MAK taranması amacıyla TTE yapılması öneriyoruz. Diğer çalışmalardaki gibi kalsifikasyon görüntülemeye multidedektör BT yapılmasını tavsiye etmiyoruz. Çünkü; multidedektör BT gereksiz yere radyasyon maruziyetine neden olmaktadır ve kanser insidansının artışıyla sonuçlanmaktadır (52). Bu nedenle bizim görüşümüz multidedektör BT rutin kalsifikasyon taraması amacıyla değil koroner ateroskleroz yükünün belirlenmesinde kullanılmalıdır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre AKs, AKK, MAK koroner arter plak yükünün ciddiyeti ile ayrı ayrı ilişkilidirler ve bu kalsifikasyonların aterosklerozun bir parçası olduğu kabul edilmelidir. AKs, AKK, MAK ateroskleroz risk belirlenmesinde kabul edilebilir prognostik önem taşımaktadır. Daha da önemlisi TTE’ de AKs, AKK, MAK saptanması aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde, risk faktörlerinin modifikasyonunda dikkatleri agresif medikal tedaviye yönlendirip bu sayede aterosklerozun ilerlemesinin durdurulmasında fayda sağlayabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; elde ettiğimiz bulgulara göre AKs, AKK ve MAK koroner arter plak yükü ve ciddiyeti ile ayrı ayrı ilişkilidirler ve bu kalsifikasyonların aterosklerozun bir parçası olduğu kabul edilmelidir. AKs, AKK, MAK ateroskleroz risk belirlenmesinde kabul edilebilir prognostik önem taşımaktadır. Daha da önemlisi TTE’ de AKs, AKK, MAK saptanması aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde, risk faktörlerinin modifikasyonunda dikkatleri agresif medikal tedaviye yönlendirip bu sayede aterosklerozun ilerlemesinin durdurulmasında fayda sağlayabilir

7. KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
2. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951;41:279 – 281.
3. Craven TE, Ryn JE, Espeland MA, et al. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. *Circulation* 1990; 82: 1230–1242.
4. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients: a new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* 1988;70:253–261.
5. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844 –53.
6. Fox CS, Vasan RS, Parise H, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1492-6.
7. Witteman JC, Kannel WB, Wolf PA, et al. Aortic calcified plaques and cardiovascular disease (The Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990;66:1060-4.
8. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630–4.
9. Katz R, Budoff MJ, Takasu J, et al. Relationship of metabolic syndrome with incident aortic valve calcium and aortic valve calcium progression: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes* 2009;58:813–9.
10. Mitka M. CT angiography: clearer picture, fuzzier reception. *JAMA*. 2006;295(17):1989-1990.
11. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating Risk of Cancer Associated With Radiation Exposure From 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography. *JAMA*. 2007;298(3):317-323.
12. Wilson PW, Kauppila LI, Donnell KJ, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001;103:1529-34.

13. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1791-1796.
14. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
15. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
16. Alizadeh DR, de Roos A, Rabelink TJ, van Pelt J, Wensink MJ, Romijn JA, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008;200:417-23.
17. Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:164-70.
18. Tokgözoğlu L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. Koroner kalp hastalıkları. 1. Baskı. Ankara 1997. 129-163.
19. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474.
20. Stewart BF, Siscovick D, Lind B, Gardin J, Gottdiener J, Smith V, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
21. Tezel T. Kalp Kapak Hastalıkları: Nobel Tıp Kitabevleri. 1. Baskı; 2005:115-147.
22. Mohler ER. III, Are atherosclerotic processes involved in aortic-valve calcification?. *Lancet* (2000) 356 : pp 524-525.
23. Demer LL, Lipid hypothesis of cardiovascular calcification, *Circulation* 95 (1997), pp. 297–298.
24. Mohler ER, Chawla MK, Chang AW, Vyavahare A, Levy RJ, Graham L. and Gannon FH, Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves, *J Heart Valve Dis* 8 (1999), pp. 254–260.
25. Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, Sebo T.C, Niekrasz M, McConnell JP, Singh RJ, Stone NJ, Bonow RO and Spelsberg TC, Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve, *Circulation* 105 (2002), pp. 2660–2665.

26. Watson KE, Bostrom K, Ravindranath R, Lam T, Norton B and Demer LL. TGF- β 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify, *J Clin Invest* 93 (1994), pp. 2106–2113.
27. Harish R, James A, Nivedita C, Adverse Outcome in Aortic Sclerosis Is associated With Coronary Artery Disease and Inflammation, *JACC*, 2004, Vol 43, pp 169-175.
28. Bonniger M. (a) Bluttransfusion bei perniziöser anämie : (b) Zwei Fälle von Herzblock. *Dtsch Med Wochenschr* 1908; 34:2292.
29. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral annular calcium in persons older than 62 years in a long term health care facility. *Am J Cardiol.* 1987;59:381-382.
30. Adler Y, Koren A, Fink N, et al. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke* 1998;29:1833–7.
31. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 1986;58:572–4.
32. Aronow WS, Koenigsberg M, Kronzon I, Gutstein H. Association of mitral annular calcium with new thromboembolic stroke and cardiac events at 39-month follow-up in elderly patients. *Am J Cardiol* 1990;65:1511–2.
33. O’Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18L-21L.
34. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37:87–92.
35. Stein JH. Carotid intima-media thickness and vascular age: you are only as old as your arteries look. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17: 686–9.
36. Jacoby DS, Mohler IE, Rader DJ. Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:20–6.
37. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-19. 77.
38. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
39. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Eng J Med.* 2001 ; 344:1959-1965.

40. Motwani JG, Topol EJ; Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation*. 1998; 97: 916- 31.
41. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
42. Tolstrup K, Roldan CA, Qualls CR, Crawford MH. Aortic valve sclerosis, mitral annular calcium, and aortic root sclerosis as markers of atherosclerosis in men. *Am J Cardiol* 2002;89:1030–4.
43. Davutoglu V, Yilmaz M, Soyuncu S, Celen Z, Turkmen S, Sezen Y, Akcay M, Akdemir I, Aksoy M. Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women. *Am Heart J* 2004;147:1113–6.
44. Kervancioglu S, Davutoglu V, Ozkur A, Sezen Y, Kervancioglu R, Bayram M.M. Carotid and brachial intima-media thickness, arterial diameter and resistivity indices in aortic regurgitation. *Acta Radiol* 2004;45:1–4.
45. Gensini GG. Coronary arteriography. Mount Kisco, New York : Futura Publishing Co, 1975.
46. Corciu AI, Siciliano V, Poggianti E, Petersen C, Venneri L, Picano E. Cardiac calcification by transthoracic echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *International Journal of Cardiology* 2010;142: 288–295.
47. Tolstrup K, Roldan CA, Qualls CR, Crawford and MH. Aortic Valve Sclerosis, Mitral Annular Calcium, and Aortic Root Sclerosis as Markers of Atherosclerosis in Men. *Am J Cardiol* 2002;89:1030–1034.
48. Gregg S, Pressman GS, Crude V, Chandrika AP, Corral AR, Purushottam B, Figueredo VM. Can total cardiac calcium predict the coronary calcium score? *International Journal of Cardiology* (article in press).
49. Jeon DS, Atar S, Brasch AV, Luo H, Mirocha J, Naqvi TZ, Kraus R, Berman DS. Association of Mitral Annulus Calcification, Aortic Valve Sclerosis and Aortic Root Calcification With Abnormal Myocardial Perfusion Single Photon Emission Tomography in Subjects Age ≥65 Years Old. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1988 –93.
50. Zhang Y, Safar ME, Iaria P, Lieber A, Peroz J, Protogerou AD, Rajzbaum G, Blacher J. Cardiac and Arterial calcification and All-Cause Mortality in the Elderly: The Proterger Study. (Atherosclerosis, accepted manuscript). Zhang Y, Safar M.E, Iaria P, Lieber A, Peroz J, Protogerou A.D, Rajzbaum G, Blacher J.
51. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kunita E, Kitagawa T, Ohashi N, Oka T, Yamazato R, Horiguchi J, Kihara Y. Combined presence of aortic valve calcification and mitralannular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography. (Atherosclerosis, article in press).

52. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Coronary Angiography Exposure From 64-Slice Computed Tomography Estimating Risk of Cancer Associated With Radiation. *JAMA*. 2007;298(3):317-323.

8.EKLER

Ek 1. Araştırma başvurusu onayı

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU					
	ARAŞTIRMA ADI	Koroner arter hastalığında risk belirleyici faktörler ve bunların kendi aralarındaki ilişkiler.				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVAN/ADI-SOYADI	Doç.Dr.Vedat DAVUTOĞLU Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi				
	YARDIMCI ARAŞTIRICI UNVAN/ADI-SOYADI	Araş.Gör.Dr.Musa ÇAKICI Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı				
	KOORDİNATÖR MERKEZ					
	DESTEKLEYİCİ					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Değişiklik No/Tarihi		Dili		
	PROTOKOL	-		-		
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ	-		-		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	-		-		
	OLGU RAPOR FORMU	-		-		
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 7/2010-36		Tarih:07.07.2010			
	Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim dalında yapılması planlanan ve yukarıda adı geçen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 07.07.2010 tarihli Etik Kurul toplantısında incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın yapılmasının uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı-Soyadı/ Etik Kurul Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ Başkan	Farmakoloji	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr.Cemil SAVAŞ Başkan Yardımcısı	Gastroenteroloji	G.Ü.Tıp Fak. İç Hast.A.D. Gastr. B.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr.Serdar ÜŞÜMEZ Raportör/Üye	Diş Hekimi	G.Ü. Diş Hek. Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.Ercan SİVASLI Üye	Pediyatri	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Katılmadı
Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ Üye	Fizyoloji	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd.Doç.Dr.Ş.Nur AKSOY Üye	Biyokimya	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz.Ahmet BOŞNAK Üye	Eczacı	G.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile ilişkili

** Toplantıda Bulunma