

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARINDA KAROTİS İNTİMA
MEDİYA KALINLIĞI İLE KORONER ARTER HASTALIĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cemal KÖSEOĞLU

Kardiyoloji uzmanlık tezi
TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Tahir DURMAZ

ANKARA 2014

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca tüm bilgi birikimini paylaşan, eğitimim boyunca her alanda destek veren ve mesleki heyecanımı sürekli zirvede tutmamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Engin Bozkurt, Prof Dr. Mehmet BİLGE , Doç Dr. Tahir DURMAZ ve Doç Dr. Telat KELEŞ'e teşekkür ederim.

Yetişmemde emeği geçen Doç Dr. Ayşe SAATCI YAŞAR, Doç Dr Emine BİLEN, Doç Dr, Nihal AKAR BAYRAM, Uz Dr Serdal BAŞTUĞ, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin AYHAN, Uz Dr Recai ALEMDAR, Uz Dr. Sina ALİ. Yrd. Doç. Dr. Hacı Ahmet KASAPKARA, Uz Dr Ahmet Göktuğ ERTEM, Uz Dr. Cenk SARI ve sayın başhekimimiz Doç Dr. Murat AKÇAY'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın planlanmasında ve gerçekleşmesinde emeği bulunan Doç Dr.Tahir DURMAZ'a teşekkür ederim.

İhtisasım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dr Büşra ÇOLAK ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik personelimize teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olan sevgili eşim Dr. Gamze KÖSEOĞLU' na, beni bugünlere özveri ile getiren anne ve babama, ailemin diğer fertlerine teşekkür ederim.

Cemal KÖSEOĞLU

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Patoloji	6
2.1.5. Patogenez	6
2.1.5.1. İnflamasyon	7
2.1.5.2. Oksidatif Stres	8
2.1.5.3. Proteaz/Antiproteaz Dengesi	8
2.1.6. Fiziopatoloji	9
2.1.7. Tanı	9
2.1.2. KOAH 'da Sistemik Etkiler ve Komorbiditeler	10
2.1.2.1. Tanım	10
2.1.2.2. KOAH 'da Komorbiditeler	12

2.1.2.3. KOAH ve Kardiyovasküler Hastalık	13
2.1.2.3.1. Koroner Arter Hastalığı ve Aterogenez	14
2.1.2.3.2. Kalp Yetmezliği	16
2.1.2.3.3. Pulmoner Hipertansiyon	17
2.1.2.3.4. Arteryal Stiffness (Katılık)	20
2.2 Ateroskleroz	21
2.2.1. Ateroskleroz Risk Faktörleri	22
2.2.1.1. Major risk faktörleri	23
2.2.1.2. Yeni aterosklerotik risk faktörleri	25
2.2.2. Ateroskleroz Etyopatogenezi	26
2.2.2.1. Erken aterotromboz	26
2.2.2.2. İleri aterotromboz	28
2.2.3. Plak Progresyonu ve Aterotrombozun Fazları	29
2.3 Kararlı Anjina Pectoris	31
2.3.1 Tanım ve Fizyopatoloji	31
2.3.2 Epidemiyoloji	32
2.3.3 Tanı ve Değerlendirme	32
2.3.4 Semptom ve Bulgular	33
2.3.5 Laboratuvar Testleri	36
2.3.5.1 İnvazif Olmayan Kardiyak İnceleme	38
2.3.5.1.1 İstirahat Elektrokardiyografisi (EKG)	38
2.3.5.1.2 EKG ile Stress Testleri	39
2.3.5.1.3 Görüntülemeyle Kombine Stress Testleri	41
2.3.5.2. Koroner Kalsifikasyon ve Koroner Anatomiye Değerlendirmek İçin İnvaziv Olmayan Teknikler	46

2.3.5.2.2. Manyetik Rezonans	47
2.3.5.3. İnvazif Teknikler	47
2.3.5.3.1. Koroner Anjiyografi (KAG)	47
2.4. Karotis İntima-Mediya kalınlığının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi	49
3.MATERYAL VE METOD	56
4.BULGULAR	59
5.TARTIŞMA	65
6.SONUÇ	70
7.KAYNAKLAR	71

ÖZET

AMAÇ : Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) nefes darlığıyla seyredip koroner arter hastalığını (KAH) semptomlar bazında hem taklit eder, hem de birliktelik gösterir. Karotis intima media kalınlığı (KİMK) aterosklerozun subklinik noninvazif bir belirtecidir. Çalışmanın amacı KOAH'lı olgularda KİMK'in KAH'ı öngermesindeki değerini araştırmaktır.

MATERYAL METOD : Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine başvuran, koroner anjiyografi (KAG) endikasyonu konulan, daha önce KOAH tanısı konulmuş 108 hasta ve KOAH'ı olmayan 78 hasta dahil edildi. KAG öncesi tüm hastalara rutin olarak ekokardiyografi yapıldı, karotis ultrasonografi ile KİMK hesaplandı.

BULGULAR : Çalışmaya alınan hastalara yapılan KAG sonrası KOAH'ı olmayan 78 hastanın 30'unda normal koronerler (grup 1), 48'inde KAH (grup 2) saptandı. KOAH tanısı konulan 108 hastanın 78'inde KAH (grup3), 30'unda normal koronerler (grup 4) saptandı. Dört grup arasında demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında KİMK açısından anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). KOAH tanılı hastalarda KİMK değeri KOAH tanısı olmayanlara göre anlamlı olarak artmıştı. KİMK değeri gruplar arasında en fazla grup 3'de saptandı ($p<0.05$). KİMK ile sistolik pulmoner arte basıncı (sPAB), : triküspit kapağın anüler planda ekskürsizyonu (TAPSE), FEV1, FEV1/FVC korele bulundu (sırasıyla $r=0.265$, $p<0.001$; $r=-0.314$, $p<0.001$; $r=-0.319$, $p<0.001$; $r=-0.317$, $p<0.001$). Yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonrasında TAPSE'nin KİMK ile anlamlı ilişkisi bulundu ($RR=-2.18$, $p=0.030$).

SONUÇ: Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda, KOAH tanısı olmayan hastalara göre KİMK'in arttığı, KOAH ve KAH birlikteliği olan hastalarda bu artışın sadece KAH olan hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Koroner arter hastalığı şüphesi olan, noninvazif testlerde ayırıcı tanıda koroner anjiyografi kararında zorlanan KOAH'lı hastalarda subklinik ateroskleroz belirteci olan karotis doppler ultrason ile KİMK ölçümünden yararlanılabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: kronik obstriktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, karotis intima mediya kalınlığı

SUMMARY

AIMS: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), generally manifests itself with dyspnea, not only mimics coronary artery disease (CAD) but also frequently found in combination with CAD. Both disorders have overlapping mechanisms. Carotid intima media thickness (CIMT) is a well known subclinic predictor of atherosclerosis. This current study attempts to evaluate predictive value of increased CIMT and its correlation with coronary artery disease in patients with history of COPD.

METHODS: 108 patients with history of COPD and 78 control patients were included in this study, coronary angiography was advised to all participants in our cardiology clinic. We performed transthoracic echocardiography and carotid ultrasound before coronary angiography. Carotid intima media thickness measurements were performed in all patients.

RESULTS: Prevalence of coronary artery disease in COPD patients was 72% (78 patient) and 61% (48 patient) in control group. Prevalence of normal coronary arteries was 27% (30 patient) and 38% (30 patient) in control group. Demographic features were considered to be statistically insignificant among four groups. Moreover we found out significant differences in carotid intima-media thickness (CIMT) between COPD patients and control group ($p < 0.001$). COPD patients had a significantly increased CIMT compared to control group. The mean CIMT was found to be most increased in third group ($p < 0.05$). When all participants were included in the analysis, carotid intima-media thickness was correlated with sPAB, ($r = 0.265$, $p < 0.001$), TAPSE ($r = -0.314$, $p < 0.001$) FEV1 ($r = -0.319$, $p < 0.001$), FEV1/FEVC ($r = -0.317$, $p < 0.001$). Another important finding was that there was a positive correlation between CIMT and TAPSE according to multivariate adjusted analysis. (RR = -2.18, $p = 0.030$).

CONCLUSION: In conclusion, in our study we found high prevalence of carotid intima media thickness in COPD patients. In addition there is a significant increase in CIMT in patient who previously diagnosed both CAD and COPD compared to

patients with known CAD. We suggest that CIMT may give us valuable information in COPD patients especially to whom we can not reach a final decision for coronary angiography because of inconclusive noninvasive test results.

KEY WORDS: Chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, carotid intima media thickness

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1. KOAH da Risk Faktörleri

Tablo 2. KOAH'da Patolojik Değişiklikler

Tablo 3. KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Hücre ve Medyatorlar

Tablo 4. KOAH'da Spirometrik Sınıflandırma

Tablo 5. KOAH'da Pulmoner Vasküler Direnci Arttıran Faktörler

Tablo 6. Okside LDL'nin Ateroskleroza Başlatan ve Progresyonuna Neden Olan Özellikleri

Tablo 7. Göğüs ağrısının klinik sınıflandırılması

Tablo 8. Kanada Kalp Derneği Angina Skorlaması

Tablo 9. Egzersiz testinin sonlandırılma nedenleri

Tablo 10. Kararlı angina tanı koyma amacıyla koroner anjiyografi kullanımına ilişkin tavsiyeler

Tablo 11. Arteriyel ultrasonografik morfoloji sınıflaması

Tablo 12. Hastaların gruplara göre demografik klinik ve biyokimyasal özellikleri

Tablo 13. Ekokardiyografik parametreler ve karotis intima mediya kalınlığı ölçümleri

Tablo 14. KİMK ile korelasyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1. KOAH'da Sistemik Etkiler ve Komorbiditeler

Şekil 2. KOAH'da pulmoner hipertansiyon

Şekil 3. Ateroskleroz Progresyonu

Şekil 4. Klinik angina semptomları olan hastaların ilk değerlendirilmesi için algoritma

Şekil 5. İntime media kalınlığı ölçümünün şematik görüntüsü

Şekil 6. Solda normal karotis media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima media kalınlığı artmış karotis arter

Şekil 7. Ön ve arka duvarın ultrasonografik görünümü

Şekil 8. Karotis intima media kalınlığının ölçülmesi

Şekil 9. Hasta gruplarının dağılımı

Şekil 10. Gruplara göre KİMK

KISALTMALAR:

BNP : B tipi natriüretik peptid

VKİ : Vücut kitle indeksi

DM : Diabetes Mellitus

EKG : Elektrokardiyografi

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

FEV1 : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm

FVC : Zorlu vital kapasite

GOLD : Kronik obstruktif akciğer hastalığına karşı küresel girişim

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

JNC VII : Birleşik Komite 7. Raporu-ABD Hipertansiyon Kılavuzu

KAH : Koroner arter hastalığı

KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

NO : Nitrik oksit

OUAS : Obstruktif uyku apne sendromu

PAB : Pulmoner arter basıncı

PH : Pulmoner hipertansiyon

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

OTH : Ortalama trombosit hacmi

ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği

KABC : Koroner arter baypas cerrahisi

KİMK : Karotis intima mediya kalınlığı

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), akciğerlerin zararlı partikül veya gazlara anormal inflamatuvar yanıtı ile oluşan ve tam olarak geri dönüşlü olmayan ilerleyici hava akım kısıtlaması ile karakterize klinik durumdur. KOAH'ta görülen en önemli semptomlar öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığıdır. Hastalığın erken semptomlarından olan öksürük ve balgam çıkarma, çoğunluğu sigara içicisi olan bu hastalarda “sigara öksürüğü” olarak algılanır ve hekime başvuru genellikle akciğer fonksiyonlarının yarı yarıya kaybedildiği ve nefes darlığının geliştiği ileri evrelerde gerçekleşir. Semptomların şiddeti ile solunum fonksiyonlarının kaybı arasında korelasyon bulunmaması ve bazı hastaların ileri dönemlerde bile yakınmasız olabilmesi nedeniyle çoğu hastaya erken dönemde tanı konamamaktadır. Semptomların kronik ilerleyici seyri ve ataklarla semptom şiddetinde artış meydana gelmesi KOAH için tipiktir. Zamanla fiziksel aktivitede kısıtlanma, yaşam kalitesinde azalma ve mortalitede artış meydana gelir (1).

Hastalığın gelişiminden büyük oranda sigara içimi sorumludur. Sigara içimi sadece hava yolları ve akciğerde inflamasyona sebep olmaz; aynı zamanda sistemik hücrel ve humoral inflamasyon, sistemik oksidatif stres, vazomotor ve endotel fonksiyonlarında değişiklik, prokoagulan faktörlerde artışa sebep olur (2). Sigara içimi ile uyarılan sistemik inflamasyon kronik kalp yetmezliği, metabolik sendrom ve başka kronik hastalıklara da neden olarak KOAH 'ın doğal seyri ve klinik belirtilerine katkıda bulunmaktadır.

Komorbidite terimi söz konusu medikal durumdan bağımsız olarak gelişen ve o duruma eşlik eden medikal sorun olarak tanımlanır. KOAH 'ta hastalığın doğası gereği pek çok komorbidite altta yatan hastağın sonucu olabilir. Bu nedenle sistemik belirtiler ve komorbiditeleri arasındaki farkı tanımlamak zordur. KOAH 'da en sık görülen komorbiditeler; iskelet kas anormallikleri, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, solunumsal enfeksiyonlar, kanser, pulmoner vasküler

hastalıktır (3, 4). Komorbiditeler, KOAH 'ta prognozu belirgin derecede etkiler. KOAH 'lı hastalardaki mortaliteden kardiyovasküler hastalıklar (%25), kanserler (özellikle akciğer kanseri) (%20-33) ve diğer sebepler (%30) gibi solunumsal olmayan hastalıklar sorumludur (5). 1997 'de tıbbi kayıtlar ile komorbiditelerin belirlendiği bir çalışmada 200 KOAH 'lı hasta, 200 kontrol grubu ve KOAH 'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, lokal malign tümörler, serebrovasküler hastalıklar, gastrit ve peptik ülser prevelansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6).

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanı sıra büyük ve orta genişlikteki müküller arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü popülasyonda ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle bir çok araştırmacı, ateroskerozu organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için bir çok yöntem geliştirmektedirler.

Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır (7). Halbuki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteriyel duvarda birçok değişiklik olmaktadır ve bunlar ateroskerozu erken dönemde teşhis etmemize yardımcı olabilir. Koroner damar yatağı en ciddi tutulum yeri olup, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu durum da subklinik dönemdeki teşhisi daha da önemli hale getirmektedir.

Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (8). İntima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve (9) girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilir. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir. Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında, intima media kalınlığında artma olmaktadır. Bu hem koroner damar

yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Karotis arter sistemi periferik arter sisteminin incelenmesi için mükemmele yakın özelliklere sahiptir. Bu yüzden non-invazif yöntemlerle artışı tespit edilen karotis arter intima-media kalınlığı (KIMK), bir çok çalışmada koroner arter hastalığını (KAH) varlığı veya yokluğunu öngörmüştür (9-12). KIMK KAH açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebilir (13). Diğer yandan birincil ve/veya ikincil korunma yöntemlerini ve KAH'ın prognozunu ele alan çalışmalarda, IMK çok sık sonlanım noktası olarakta kullanılmıştır (12). KIMK'deki artmanın teşhisi, halen yeterli derecede rutin kullanıma girmemiştir.

Kronik obstruktif akciğer hastalarında olan nefes darlığı , koroner arter hastalarında olan anjina eşdeğeri sayılan egzersizle nefes darlığı semptomu ile karışabilir. Ayırıcı tanıda kullanılabilecek çeşitli tanı yöntemlerinin kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan biri ekokardiyografide KOAH'lı hastalardan optimal görüntü kalitesi elde edilememektedir. Efor testinde hastaların yeterli egzersiz süresine ulaşamamaları nedeniyle inceleme çoğunlukla suboptimaldir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi KAH tanısında yaygın olarak kullanılan değerli bir tanı yöntemi olmasına rağmen, KOAH'lı hastaların efor dispnesine bağlı istenen egzersiz süresine ulaşamamaları ve kullanılan farmakolojik ajanların bronkokonstrüksiyon yapıcı etkisi nedeniyle yeteri kadar yararlanılamamaktadır. Bu nedenle ayırıcı tanıda tekrarlanabilir, kolay uygulanabilir ve maliyet etkin olan yeni tarama yöntemlerine ihtiyaç vardır. Atherosklerozun tüm vücut dolaşım sistemini etkileyen sistemik bir hastalık olması nedeniyle, KAH olanlarda sıklıkla KIMK'de artış olması gerekir. Noninvazif ve ucuz bir yöntem olan karotis intima-media ölçümünün literatürde daha önce yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığını öngörmede anlamlı olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda KIMK'nın koroner arter hastalığını belirlemedeki öngörücü değerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.

2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH 'ın tipik özelliği olan yerleşik hava akım kısıtlanması, genellikle ilerleyicidir ve zararlı partiküllere karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. KOAH akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açabilmektedir (1). Zararlı partikül ve gazların uzun süre solunum yoluyla alınması sonucu akciğerlerde gelişen kronik inflamasyon; büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankimini etkilemekte ve kronik bronşit, küçük hava yolu hastalığı ve amfizem gelişimine yol açmaktadır. Gelişen küçük hava yolu hastalığı ve amfizem ise KOAH 'a özgü yerleşik hava akımı obstrüksiyonu gelişiminde belirleyici öneme sahiptir. Genetik olarak duyarlı kişilerin uygun çevresel risk faktörleri ile uzun süre karşılaşması, hastalık gelişimine neden olmaktadır. KOAH, değişken bir doğal gelişim göstermekte, aynı risk faktörleri ile karşılaşan kişilerde hastalık farklı seyir izleyebilmektedir (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, herkes tarafından kabul görmüş bir tanımlama ve akciğer fonksiyon test kriterinin bulunmaması nedeniyle, halen birçok ülkede yeterince tanı konulamayan veya yanlış tanı konulan bir hastalık olarak kalmıştır (15). Tanı konulmuş olan KOAH' ın spirometrik tanımla çok az ilişkisi vardır (17). Güney Amerika'nın beş şehrinde yapılan >40 yaş kişilerde KOAH prevalansını araştıran PLATİNO çalışmasında, KOAH' lı hastaların % 88,7 'sinin daha önce KOAH tanısı almadığı ve daha önce KOAH olarak takip edilen hastaların sadece % 36' sının bronkodilatör sonrası FEV1/FVC < 0,70 olduğu saptanmıştır (15). 1990-2004 yılları arasında yayımlanan çalışmaların metaanalizinde 40 yaş ve üzerinde KOAH prevalansı % 10 olarak bulunmuş iken son yıllarda yapılan PLATİNO ve BOLD çalışmalarında bu oranın çoğu ülkede %20 (4) civarında olduğu,

yaş ve sigara içme yoğunluğu ile bu oranın arttığı bildirilmiştir (15, 18). Türkiye’ de 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının % 13,6 olduğu (erkeklerde % 20,1, kadınlarda % 8,2) bildirilmiştir (19). BOLD çalışmasının Adana ilindeki kolunda KOAH prevalansının 40 yaş üzerinde % 19,1 (erkeklerde % 29,3, kadınlarda % 9,9) olduğu bildirilmiştir (20).

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre KOAH dünyada 5. ölüm nedenidir, her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir ve hastalığın prevalansı ve mortalite hızları ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Hastalığın yeterince bilinmemesi ve yeterince tanı konulamaması nedeniyle mortalite ve morbidite verilerinin güvenilirliği etkilenmektedir. Ayrıca birincil ölüm nedeni olsa bile ölüm raporlarında katkıda bulunan nedeni olarak belirtildiği için mortalite hızları düşüktür (21).

2.1.3. Risk Faktörleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı genellikle sigara dumanı ve diğer risk faktörlerine duyarlılıkta büyük farklılıklara neden olan genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu risk faktörleri, karmaşık bir şekilde birbirleri ile ilişkilidir (22). KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 1’ de gösterilmiştir (1).

Tablo 1. KOAH’da Risk Faktörleri

Genetik faktörler
Partikül maruziyeti
Sigara içimi
Mesleki maruziyet
Ev içi hava kirliliği
Açık alanda hava kirliliği
Akciğer büyüme ve gelişimi
Oksidatif stres
Yaş
Cinsiyet
Solunumsal enfeksiyonlar
Sosyoekonomik durum
Beslenme
Eşlik eden hastalıklar

2.1.4. Patoloji

KOAH’ da rol oynayan temel patoloji, kronik tekrarlayan inflamasyon, havayollarının hasarlanması, yeniden yapılanma ve bu süreçte gelişen tamir mekanizmalarıdır. KOAH patolojisinde gözlenen temel değişiklikler Tablo 2 ‘de özetlenmektedir (1).

Tablo 2. KOAH’da Patolojik Değişiklikler

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Proksimal hava yolları (trakea, bronş ve çapı>2mm havayolları)	Makrofaj CD8 T lenfosit Az sayıda Polimorf nüveli lökosit (PMNL) Eosinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Skumöz metaplazi
Periferik havayolları (çapı<2mm havayolları)	Makrofaj T lenfosit CD8>CD4 B lenfosit Fibroblast Az sayıda PMNL Eosinofil	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribronşöler fibrozis İntraluminal inflamatuvar eksuda Havayollarında daralma (obliteratif bronşiolit)
Akciğer parankimi	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptoz Sentrilobuler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapı	Makrofaj Lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi

2.1.5. Patogenez

Kronik obstrüktif akciğer hastalarında gözlenen inflamasyon, sigara ve diğer kronik iritanlara karşı normalde oluşan cevabın şiddetlenmiş halidir. Bu abartılı yanıtın mekanizması henüz anlaşılamamıştır; ancak genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir. Bazı hastalarda sigara içmedikleri halde KOAH gelişebilmektedir ve bu hastalardaki inflamatuvar yanıtın niteliği bilinmemektedir. Akciğerlerdeki inflamasyon, oksidatif stres ve proteaz fazlalığı ile artmaktadır. Bu üç mekanizma KOAH’ ın patogenezinden sorumlu tutulmaktadır (1). Ek olarak bronş aşırı duyarlılığı, kronik aşırı mukus sekresyonu, kronik bronkopulmoner enfeksiyonlar, genetik faktörlerin de patogenezde etkili olduğu belirtilmiştir. Patogenezde rol oynayan hücre ve medyatörler Tablo 3’ de özetlenmiştir (1).

Tablo 3. KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Hücre ve Medyatörler

İnflamatuvar hücreler	Medyatörler	Sonuçlar
Makrofaj Nötrofil CD8 T lenfosit PGE ₂ , PGF ₂ , IP-10 Dendritik hücre Eosinofil	LTB ₄ GRO- α ROS, NO, MIP-1 α ENdotelin-1 TNF- α MCP-1 IL-8, IL-1 β , IL-6 GM-CSF, TGF β Büyüme faktörleri	İnflamasyon Periferik havayolu fibrozisi Remodelling Alveol duvar harabiyeti Mukus hipersekresyonu

2.1.5.1. İnflamasyon

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı son yıllarda inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İnflamasyon ve sonuçları akciğerin tüm dokularında olduğu gibi sistemik özellikler de göstermektedir (22). Akciğerdeki inflamasyon; periferik havayollarında, parankimde ve pulmoner damarların duvarında bulunmaktadır. KOAH' da akciğerlerdekine benzer inflamatuvar yanıt sistemik dolaşımda da izlenmektedir (3). Sistemik inflamasyonun kaynağı açık değildir, ancak birkaç mekanizma öne sürülmüştür (23). Bunlar;

a) Akciğer parankiminden kaynaklanan proinflamatuvar moleküller (TNF- α , IL-1, IL-6), akciğerlerden sistemik dolaşıma geçerek farklı inflamatuvar hücrelerin (nötrofil, monosit, lenfosit) aktivasyonuna katkıda bulunur.

b) Kemik iliği, karaciğer, iskelet kasları gibi organların eşit oranda proinflamatuvar sitokin üreterek sistemik inflamasyona katkıda bulunmaktadır.

c) KOAH' ın asıl risk faktörü olan sigara sistemik inflamasyona neden olmaktadır. Sigara' nın KOAH oluşmadığında bile inflamasyonda önemli rol oynadığı bildirilmiştir.

Stabil KOAH olgularında sistemik dolaşımda nötrofil, CD-8 T lenfositler ve monositlerin arttığı gösterilmiştir (24-26). Stabil KOAH' da inflamatuvar hücreler ile birlikte TNF- α , TNF- α reseptörleri (TNFR-55, TNFR-75), IL-1, IL-6, IL-8, CRP, LPS bağlayıcı protein, Fas ve Fas-L gibi inflamatuvar sitokinlere periferik kanda da rastlanmaktadır. Sistemik olarak artan TNF- α CRP, lökositler akciğer

fonksiyonlarındaki azalma ile paralellik göstermektedir. Bu medyatörler ise kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (27).

2.1.5.2. Oksidatif Stres

Hava kirliliği, sigara dumanı, organizmanın metabolik aktiviteleri ve fagositoz fonksiyonları oksidanlar oluşturur. Normalde solunum yolları ve parankimdeki antioksidanlar (serum albumin, laktoferrin, transferrin, musin, superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) oksidan yükü karşılamaya yeterlidir. Oksidanlar akciğerde inflamasyonun sürmesine, bronkokonstrüksiyona, aşırı mukus salgılamasına yol açar. KOAH'da oksidan/antioksidan dengesizliği önemli sorundur. Bu dengesizlik proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde destrüksiyon ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna, mukusun yapı ve miktarında değişikliğe, NF- κ β aktivasyonuna ve histon deasetilaz enzim miktarında azalmaya yol açar (22).

2.1.5.3. Proteaz/Antiproteaz Dengesi

Solunum yollarına zararlı gaz ve partiküller ulaştığında α 1- antitripsin, α 1- kimotripsin, ve α 2-makroglobulin ve epitelyum kaynaklı lökoproteaz inhibitörü (SLPI), doku metalloproteaz inhibitörü (TMPI) devreye girer. İnflamatuvar sitokinlerin aktive ettiği makrofajlar oksidan ve proteazlar serbestleştirerek doku hasarına sebep olurken aynı zamanda büyüme faktörlerini de serbestleştirir. Sigara içen KOAH' lılarda bir yandan parankim harabiyeti, diğer yandan da fibrozis gelişir (22). Proteaz-antiproteaz dengesizliğinin amfizem patogenezinde ana rolü olduğuna inanılmaktadır. KOAH' lı hastaların akciğerlerinde matriks metalloproteinaz (MMP)-2 ekspresyonu artmıştır ve akciğer fonksiyonunda progresif olarak bozulma ve amfizemde artış gösterilmiştir. Bu olay, MMP-2' nin şiddetli KOAH' ta doku remodelingi ve inflamasyonda rolü olduğunu düşündürmektedir (28).

2.1.6. Fizyopatoloji

Başta sigara olmak üzere çeşitli zararlı partiküllerin inhalasyonu sonucu oluşan inflamasyona özgü patolojik değişiklikler, akciğerlerin fizyolojik davranışlarını etkiler (15). Hava akımı kısıtlanır ve hava hapsi görülür, gaz değişimi bozulur, mukus sekresyonları artar, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler ortaya çıkar (1). KOAH' da periferik hava yollarında akım kısıtlanır, FEV1 ve FEV1/FVC azalır, ekspirasyonda periferik hava yollarında rezidüel volüm artar, inspiratuar kapasite azalır. Periferik hava yollarındaki darlık ve solunum kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı gelişen pompa yetersizliği ventilasyonu bozar. Pulmoner arterlerde destrüksiyon ile doku kaybı, hipoksik vazokonstrüksiyon, endotel adezyonundaki artışa bağlı trombüs oluşumu, trombo emboliler de perfüzyonu etkiler. Bunların sonucu olarak ventilasyon/perfüzyon oranı bozulur. Ek olarak amfizem komponentinin varlığı, difüzyonun bozulmasına yol açar. Tüm bu olaylar KOAH' da hipoksemi ve hiperkapninin mekanizmasını açıklamaktadır (1).

2.1.7. Tanı

Dispne, kronik öksürük ya da balgam çıkarma yakınması olan veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine (tütün dumanı, biomass yakıt kullanımı, mesleki toz ve kimyasallar) maruziyeti olan hastalarda KOAH akla gelmelidir ve tanı spirometre ile doğrulanmalıdır. Dispne, genellikle egzersizde artar, ilerleyicidir ve hergün vardır. Kronik öksürük ise genellikle ilk semptomdur; balgamlı veya balgamsız olabilir. Genellikle akciğer fonksiyonları bozulana kadar hava akım kısıtlamasının fiziksel belirtileri yoktur, saptanmasının duyarlılığı ve özgülüğü düşüktür (1). KOAH tanısı koymada spirometrik tetkik çok önemlidir. Hava yolu obstrüksiyonunun varlığı spirometrik olarak gösterilmelidir. KOAH ile ilgili olarak yayınlanan rehberlerde tanının spirometre ile doğrulanması konusunda ortak görüş söz konusudur. Ancak spirometrik kriterin ne olması gerektiği konusu net değildir. Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir nefes vermeyle çıkarılan hava miktarı (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava miktarı (FEV1) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV1/FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet

ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırılmalıdır. Tipik KOAH'lı hastalarda hem FEV₁, hem de FVC azalmıştır. Hava akım kısıtlaması varlığı bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC < 0,70 şeklinde tanımlanır (Tablo 4). Yaşlılarda olduğundan fazla KOAH tanısı konulmasını önlemek için yaşla ilişkili normal değerlerle karşılaştırılmalıdır (1).

Tablo-4 KOAH'da Spirometrik Sınıflandırma

Evre 1: Hafif	FEV ₁ /FVC<0.70 FEV ₁ ≥%80 (beklenenin)
Evre 2: Orta	FEV ₁ /FVC<0.70 %50≤FEV ₁ <%80 (beklenenin)
Evre 3: Ağır	FEV ₁ /FVC<0.70 %30≤FEV ₁ /FVC<%50 (beklenenin)
Evre 4: Çok ağır	FEV ₁ /FVC<0.70 FEV ₁ <%30 (beklenenin) yada FEV ₁ <%50 (beklenenin) ve kronik solunum yetmezliği

KOAH' da akciğer grafisi tanı koydurucu değildir; ancak bu yöntem alternatif tanıların dışlanması ve kalp yetmezliği gibi ek hastalıkların tanınması ile büyük cerrahi müdahale gerektirecek bulguların saptanması açısından faydalıdır. KOAH ile ilgili olarak aşırı havalanma, pulmoner hipertansiyon ve kor-pulmonale gözlenebilir (1). İlerlemiş KOAH'da FEV₁< % 50 olan stabil hastalarda veya solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliğini düşündüren klinik durumlarda hasta oda havası solurken kan gazı ölçümü yapılmalıdır (1). KOAH ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar; astım, kronik kalp yetmezliği, tüberküloz, bronşektazi, bronş karsinomu, kistik fibrozis, obliteratif bronşiyolit, diffüz panbronşiyolittir (1).

2.1.2. KOAH'da Sistemik Etkiler ve Komorbiditeler

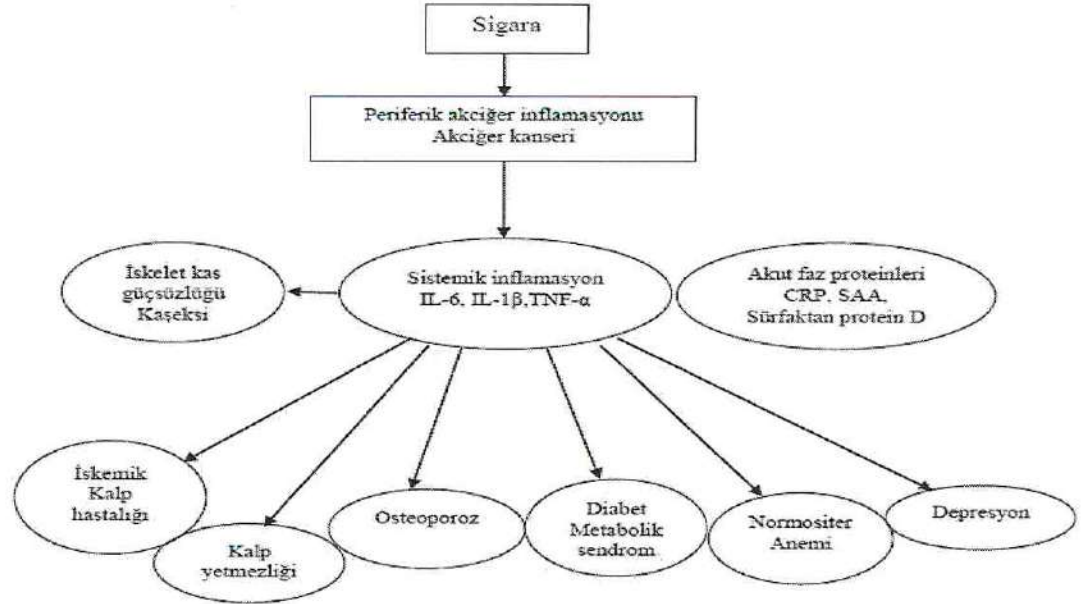
2.1.2.1 Tanım

KOAH, sistemik inflamasyon başta olmak üzere çok çeşitli sistemik belirtilerle ilişkilidir (29). Bu sistemik etkiler ise çoğu hastada bozulmuş fonksiyonel kapasite, nefes darlığında artma, hayat kalitesinde bozulma ve mortalitede artma ile ilişkili olarak sonuçlanır (30). Komorbidite terimi, söz konusu medikal durumdan bağımsız olarak gelişen ve o duruma eşlik eden medikal sorunu olarak tanımlanır. Söz konusu medikal durum KOAH olunca sorun karmaşıktır, çünkü KOAH'ta hastalığın doğası

gereği pek çok komorbidite altta yatan hastalığın sonucu olabilir. Bu nedenle sistemik belirtiler ve komorbiditeleri arasındaki farkı tanımlamak zordur. En iyi tanımlanan sistemik belirtiler ve komorbiditeler; kardiyovasküler olaylar, malnütrisyon, iskelet kaslarının disfonksiyonu ve kaybı, kaşeksi, osteoporoz, anemi, akciğer kanseri, gastroözefagial reflü, diabet, metabolik sendrom, obstruktif uyku apnesi, depresyon ve anksiyetedir (22). Bu komorbiditelerin hastaneye yatış ve mortaliteyi arttırdığı belirtilmiştir (31). 2007 de yayınlanan editöryal bir yazıda 10 paket/yıldan fazla sigara içen, 40 yaşından büyük, klinik ve fonksiyonel olarak KOAH la uyumlu kişilerde tanının sadece KOAH la sınırlandırılmaması; solunum, kardiyovasküler ve metabolik sistemin klinik ve fonksiyonel olarak ayrıntılı incelenerek kronik sistemik inflamatuvar sendromun ipuçlarının aranması gerektiği belirtilmiştir (32). Kronik sistemik inflamatuvar sendrom tanısı aşağıda belirtilen 6 komponentden en az 3 tanesinin bulunması ile konur:

- 40 yaşından büyük olma
- 10 paket/yıldan fazla sigara öyküsü
- KOAH'la uyumlu semptom ve akciğer fonksiyonları
- Kronik kalp yetmezliği
- Metabolik sendrom
- CRP artışı

KOAH ve komorbiditelerin oluşumunda iki farklı görüş vardır; birincisi komorbiditelerin KOAH'lı hastaların akciğerinde başlayan inflamasyonun sistemik yayılımının sonucu olduğu, ikincisi ise multiple organ tutulumu ile seyreden sistemik inflamatuvar durumun akciğer komponentinin KOAH olduğudur (33). İki görüş de tedavi edici sonuçlar açısından önemlidir. İlkinde tedavi akciğer merkezli iken diğerinde sistemik inflamatuvar durum tedavi hedefi olmalıdır. Sistemik inflamasyonun KOAH'ın tamir ve savunma mekanizmalarında koruyucu rol oynayabileceği daha az olasılıkla düşünülmektedir. Gelecek dekatlarda KOAH ve onun sistemik yayılımı, mekanizmaları ile açıklanıp tedavi edilebilecektir. (şekil 1) KOAH'da sistemik etkiler ve komorbiditeler özetlenmiştir (31).



Şekil 1. KOAH'da Sistemik Etkiler ve Komorbiditeler

Ağır KOAH'lı hastalarda ve alevlenmelerde sistemik inflamasyonun varlığının akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı arttırdığı gösterilmiştir. Bu sistemik inflamasyonun komponentleri KOAH'nın sistemik belirtilerinin ortaya çıkmasına ve komorbid hastalıkların kötüleşmesine sebep olabilir. Bu sebeple sistemik inflamasyonun natürünün belirlenmesi ve yeni tedaviler geliştirilmesi gerekmektedir (4).

2.1.2.2 KOAH'ta Komorbiditeler

Kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik respiratuvar hastalıklar ve metabolik sendromu (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi) içeren kronik hastalıklar, gelişmiş ülkelerde artmakta ve önemli ekonomik ve sosyal yük ile sonuçlanmaktadır (34, 36). Komorbid hastalıkların tek tek maliyeti, iki veya daha fazla komorbid kronik hastalık olan hastalarda katsayı ile ilgili olarak artar. 65 ≥ yaş olan kişilerin neredeyse yarısında en az üç kronik medikal durum ve beşte birinde ise beş ya da daha fazlası bulunmaktadır (36). Kronik hastalıkların ortalama yıllık maliyeti 1100\$ ile 1500\$ arasında değişmektedir. Konjestif kalp yetersizliği (1500\$), inme (1500\$), diyabet (1500\$) ve kanser en çok maliyeti olan hastalıklardır. İki ya da daha fazla sayıda kronik hastalığı bulunanlar popülasyonun %26'sını oluşturur ve toplam maliyetin %50'sinden fazlasından sorumludur (35).

KOAH başta kardiyovasküler hastalık olmak üzere sigara ilişkili birçok hastalıkla birlikte görülmektedir. İngiltere’de 2699 KOAH’lı hastadaki komorbiditeleri araştıran -United Kingdom General Practice Research Database- verilerine dayanan önemli bir araştırmada KOAH tanısının konulduğu ilk yıl içinde anjina, katarakt, kemik kırıkları, osteoporoz, pnömoni ve üst solunum yolu enfeksiyonu prevalansı >% 1 saptanmıştır. Bu komorbiditeler arasında en sık görüleni %4 sıklıkla anjina pektoris olmuştur (37). Pulmoner rehabilitasyon programında izlenen 2962 KOAH’lı hastada komorbiditeleri araştıran diğer bir çalışmada hastaların %51’ine en az bir kronik komorbidite eşlik ettiği, bu komorbiditelerin de en sık metabolik (%61) ve kardiyovasküler (%24) hastalık olduğu bildirilmiştir (38). KOAH’lı hastalarda komorbiditeleri araştıran 170 hastanın alındığı başka bir çalışmada azalmış fiziksel aktivitenin hastalığın evresinden bağımsız bir şekilde sol kalp yetmezliği ve sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40).

KOAH’da komorbiditelerin prognoza etkisini araştıran ülkemizde bizim bildiğimiz tek çalışma 406 hastayı içermektedir. Bu çalışmada KOAH’lılarda en sık saptanan komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%22), koroner arter hastalığı (%8,9), diabetes mellitus (% 7,4), kanser (%6,4), kalp yetmezliği (%4,9) ve serebrovasküler hastalık (%2) iken, mortalite üzerine etki eden faktörler ise FEV₁ ile eşlik eden kalp yetmezliği ve kanser olarak bulunmuştur (15).

2.1.2.3 KOAH ve Kardiyovasküler Hastalık

Kalp ve akciğer arasında anatomik ve fonksiyonel ilişki olduğu için bir organı etkileyen fonksiyon bozukluğu diğerinde de sonuçlara neden olur. Aradaki ilişki 2 tipte sınıflandırılmıştır. Birincisinde ortak risk faktörleri (örneğin: sigara) nedeniyle KOAH’lı hastalarda koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği oluşurken; ikincisinde KOAH’lı hastalarda intratorasik mekanik yükün artması nedeniyle kardiyak disfonksiyon (pulmoner hipertansiyon, ventrikül disfonksiyonu) oluşabilmektedir (31).

Akciğer Sağlığı Çalışmasında (Lung Health Study) hafif KOAH'lı hastaların ilk kez hastaneye yatışlarının %42'sinden ve ikinci kez yatışlarının %44'ünden kardiyovasküler hastalıkların sorumlu olduğu, %14'ünden ise solunumsal nedenlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir (6).

2.1.2.3.1 Koroner Arter Hastalığı ve Aterogenez

KAH (koroner arter hastalığı), endüstrileşmiş dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Her yaşta, önemli bir morbidite etkenidir ve prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Tıkayıcı KAH'ı genellikle koroner arterlerin aterom plakları ile daralması sonucu ortaya çıkar. Aterom plağı dışında konjenital anomaliler, miyokardiyal bridge, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda da, koroner arter hastalığı sendromları görülebilmektedir. KAH altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu, inflamasyon, lipid birikmesi ve fibromusküler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmesiyle sonuçlanır. Oluşan bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşumuna son derece meyillidir. Hastalarda tek bir bulgu ve semptomatoloji yoktur, hatta bazı hastalar semptomsuz olabilmektedir, ancak genelde göğüs ağrısı (anjina pectoris) bulunur. Koroner arter hastalığının önemi, toplumdaki yaygınlığından, neden olduğu miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemleri ile getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı büyümektedir. Risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, fiziksel inaktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilirken (Diabet, hipertansiyon, enfeksiyon gibi), bazıları da değiştirilememektedir (aile hikayesi, yaş, genetik ve ırksal faktörler gibi). Tanı; göğüs ağrısının niteliği, elektrokardiyografi (istirahat ve egzersizde iken) bulguları, miyokard perfüzyon sintigrafisi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi ile konulmaktadır. Anjinası olan hastaların %25 inde istirahat elektrokardiyografisi normaldir; ancak nonspesifik değişiklikler veya eski iskemi bulguları gözlenebilir. Egzersiz testi en yararlı noninvaziv testtir ve sıklıkla diğer görüntüleme yöntemleri (sintigrafi, ekokardiyografi veya manyetik rezonans) ile kombine edilir. Stres perfüzyon sintigrafisi %75-90 oranında başarılıdır, ancak %20-30 yanlış pozitiflik

olabilir. Koroner arter hastalığını belirlemede tanısal altın standart koroner anjiyografidir (41).

Ülkemizde ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar yaygınlık açısından diğer ülkeler ile benzerdir. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) 2007-2008 verilerine (Minnesota Code rehberliğinde yapılan elektrokardiyografik değişikliklerle) göre KAH sıklığı, 45-54 yaş grubunda %6, 55-64 yaş grubunda %17, >65 yaş kişilerde %28'dir (41).

İleri yaş, sigara, sedanter yaşam gibi ortak risk faktörleri nedeniyle KOAH ve koroner arter hastalığı sık görülen hastalıklardır. Yaş, cinsiyet ve sigara öyküsünden bağımsız, hava akım kısıtlaması olan hastalarda miyokard enfarktüsü nedeniyle ölüm riski önemli derecede yüksektir (42). 14 yıl süren yaklaşık 6000 hastanın izlendiği 'Lung Health Study' de sigara içme öyküsü dahil edildiğinde bile kalp krizinden ölümlerde FEV₁'in bağımsız belirleyici olduğu kabul edilmiştir (45). Geniş popülasyon çalışmalarında ağır ve çok ağır KOAH'lılarda 2 kat daha yüksek kardiyovasküler hastalık, 1.6 kat daha fazla hipertansiyon ve daha fazla hastaneye yatış gözlenmiştir (29). Her iki hastalığın patolojisinin oluşmasında düşük dereceli sistemik inflamasyonun varlığı dikkat çekici bir durumdur. KOAH'daki sistemik inflamasyonun KOAH'lı hastalardaki iskemik kalp hastalığı ve aterosklerozun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (45). KOAH'lı hastalardaki akciğerin periferik bölgelerindekine benzer şekilde aterosklerotik plaklarda da T helper-1 hücrelerinden IFN- γ salgılanması ve makrofajların sayısının artması ile karakterize düşük dereceli bir inflamasyon vardır (46). Bu mekanizmaların sorumlu olduğu henüz tamamen açıklanmamıştır. Fakat KOAH'lı hastalarda eşlik eden aterosklerotik kalp hastalığının varlığı ve iskemik kalp hastalığı olanlarda hava akım kısıtlaması varlığı mutlaka araştırılmalıdır (31). 2003'de yapılan bir çalışmada hava akım kısıtlaması ile lipid profili, kan basıncı, sigara öyküsü eşleştirildiğinde ağır hava akım kısıtlaması olanlarda daha yüksek CRP ve KZS (kardiyak zedelenme skoru) düzeyi saptanmıştır (26). Kardiyak zedelenme skoru, bir EKG skorlama sistemidir; miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda ve uzun süre hastanede yatan hastalarda uzun dönem kardiyovasküler mortaliteyi yansıtır. Minnesota Code (epidemiolojik çalışmalarda kullanılan EKG sınıflandırması) rehberliğinde miyokard infarktını

gösteren 12 kritere göre geliştirilmiş olup; >20 olan değerler muhtemel kardiyak zedelenmeyi göstermektedir. Geçirilmiş veya muhtemel miyokard infarktüsünü belirlemede sensitivitesi % 85 olup, spesifitesi % 95'dir (47).

2.1.2.3.2 Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği, endokard, miyokard, perikard veya büyük damarlardaki yapısal veya fonksiyonel bozukluklar sonucu oluşan kompleks klinik sendromdur. Fakat semptomların çoğu sol ventrikül miyokard fonksiyon bozukluğu sonucu oluşur. Bu bozukluklar, normal boyuttaki sol ventrikül ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonundan (EF), ciddi sol ventrikül dilatasyonu ve önemli derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonuna kadar olan geniş bir spektrumda yer alır. Çoğu hastada sistolik ve diastolik disfonksiyon beraber bulunur. EF 'nin normal olduğu kalp yetmezlikli hastaların semptomları farklıdır ve farklı tedavi gerektirir. Kalp yetmezliği spesifik semptom ve bulguların olduğu klinik bir sendromdur ve tanı koymada tek bir tanısal test yoktur. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu, istirahatte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile değerlendirilir. Sağlıklı kişilerde EF>% 55'tir (48). Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliğinin klinik belirtileri EF <% 40'ın altına düşmedikçe belirti vermez. Bunun yanında kalp yetmezlikli hastalarda EF normal iken %40-60 oranında diastolik disfonksiyon gözlenmiştir (49). Yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda diastolik disfonksiyonun <50 yaşta %15, 50-70 yaş arasında %33 ve >70 yaşta %50 olduğu, yaşlı hastaların % 15'inde sol ventrikül fonksiyonlarının azaldığı (EF% 40-54) gösterilmiştir (50).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kalp yetmezliği arasındaki ilişkinin kanıtı daha azdır. KOAH ve birçok hastalığın arka planında sistemik inflamasyon görünse de KOAH'lı hastalardaki sol ventrikül yetmezliğinin sıklığı bilinmemekte ve klinik tanımlamalar yetersiz kalmaktadır (31). Semptom ve belirtileri birbiri ile karıştığı için KOAH'da kalp yetmezliğinin tanısı zordur. KOAH'lı hastalar arasında koroner ateroskleroz ile ilişkili kalp yetmezliği sıklığı %20 bulunmuştur (51). BNP (B tipi natriüretik peptid) veya NT-proBNP (N-Terminal prohormon beyin

natriüretik peptid)'nin ölçümü KOAH'lı hastalarda kalp yetmezliğini tanımlamada iyi bir yöntemdir ve dekompanze kalp yetmezliğinden KOAH alevlenmelerini ayırt etmekte faydalı olabilir. Kompanze kalp yetmezlikli hastaların % 25'inde BNP <100 pg/ml olduğu için stabil KOAH'lı hastalarda ekokardiyografi BNP'den daha güvenilirdir (52).

2.1.2.3.3 Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon ortalama pulmoner arter basıncının (ortPAB) >25 mmHg, olması olarak tanımlanmakta ve solunum sistemi bozuklukları ve/veya hipoksemi ile ilişkili heterojen pulmoner hipertansiyon (PH) grubunda yer almaktadır (47). Böyle bir eşik değerinin belirlenme sebebi, sağlıklı kişilerde istirahat sırasında ortPAB değerinin daima <25 mmHg olması ve ortPAB >25 mmHg değerlerinin morbidite ve mortalitede artış ile ilişkili olmasıdır. Hafif-orta şiddetteki pulmoner hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığının (KOAH) yaygın bir komplikasyonudur; böyle bir komplikasyon artmış alevlenme riski ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir (54). Pulmoner hipertansiyon genellikle egzersiz, uyku ve alevlenmeler sırasında kötüleşir (55).

KOAH'daki pulmoner vasküler yeniden modellenme, pulmoner arter basıncındaki artışın en temel nedenidir ve hipoksi, inflamasyon ve şiddetli amfizemdeki kapiller kaybının bileşik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (şekil 2) (56).



Şekil 2. KOAH'da pulmoner hipertansiyon mekanizmaları

Kronik obstruktif akciğer hastalığına ikincil gelişen pulmoner hipertansiyon çoğunlukla pre-kapiller tiptedir. Post-kapiller bir bileşen özellikle egzersiz ve alevlenmeler sırasında pulmoner arter basıncındaki artışa katılabilir.

Kronik obstruktif akciğer hastalığında pulmoner vasküler dirençte artışa yol açan faktörler, Tablo 6'da belirtilmiştir. Bu faktörlerden en önemlisi alveoler hipoksidir.

Kronik obstruktif akciğer hastalıklı hastaların çoğunda pulmoner hipertansiyon hafif-orta derecededir. Bazen şiddetli olabilir ve hava akım kısıtlılığı ağır olmasa bile gözlenebilir. Bu hastalarda belirgin dispne ve yorgunluğu açıklayamayan nispeten korunmuş akciğer fonksiyonu (arteriyel karbon dioksit basıncı düşük-normal) ile birlikte olan, ortalama pulmoner arter basıncının $>35-40\text{mmHg}$ olduğu -açıklanamayan (out of proportion) pulmoner hipertansiyon- bulunmaktadır.

Tablo 5. KOAH’da Pulmoner Vasküler Direnci Arttıran Faktörler

KOAH’da PH faktörleri	Pulmoner damarlar üzerine sonuçları
Hava akım kısıtlılığı	Basınç değişiklikleri
Amfizem	Vasküler yatakta küçülme
Alveolar hipoksi	Vazokonstruksiyon, yeniden yapılanma
Hiperkapnik asidoz	Vazokonstruksiyon
Polisitemi	Hiperviskozite
Akciğer ve sistemik inflamasyon	Yapısal değişiklik, fibrozis

Kronik obstriktif akciğer hastalığında açıklanamayan, orantısız pulmoner hipertansiyon prevalansının idyopatik pulmoner arter hipertansiyonunun prevalansına çok yakın olduğu tahmin edilmektedir (56). Bu durumun hızlı bir sağ kalp yetmezliğine ve ölüme neden olduğu bildirilmiş ve pulmoner hipertansiyon sınıflamalarının herhangi birine uymadığı belirtilmiştir.

Kronik obstriktif akciğer hastalığına ikincil gelişen pulmoner hipertansiyon sıklıkla maskelenmiştir. Efor sırasında dispne ve halsizlik olması gibi semptomlar, PH’u olan ve olmayan ileri evre KOAH hastalarında genellikle mevcuttur; bu semptomlar aslında PH yerine hava akımı kısıtlılığı ve hiperinflasyonun bir sonucudur. Ancak, bir çalışmada orantısız PH’u olan KOAH hastalarında, şiddetli hava akımı kısıtlılığı ve pulmoner arter basıncı düşük olan KOAH hastalarına kıyasla efor dispnesinin daha şiddetli olduğunu göstermiştir (57).

Kronik obstriktif akciğer hastalığında PH tanısı için en iyi noninvaziv metot ekokardiyografidir. Doppler ekokardiyografi ile pulmoner hemodinamikler (triküspit yetmezliği, pulmoner kan akım hızı ve sağ ventrikül fonksiyonu ölçümleri) ölçülerek sistolik pulmoner arter basıncı şu formülle hesaplanabilir (58). Sağ ventrikül sistolik basıncı: $4 (\text{maksimal triküspit yetersizlik hızı})^2 + \text{tahmin edilen sağ atriyal basınç}$.

B-tipi natriuretik peptid (BNP) salınımı, atriyum ve ventrikül duvarındaki gerilim artmasından kaynaklanmakta olup, KOAH hastalarında PH’un tanımlanmasında nispeten iyi bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ancak KOAH’da PH’un tanısında BNP plazma eşik değerinin belirlenmesi amacıyla,

daha fazla ve büyük çalışmaların yapılması gerekmektedir (59, 60).

Sağ kalp kateterizasyonu PH teşhisinde altın standarttır (64). Sağ atriyum, sağ ventrikül, pulmoner arter basınçlarını direk ölçmeye ve wedge pozisyonunda sol kalp dolma basınçlarını hesaplamaya olanak sağlar ve genellikle Swan-Ganz tipinde kateter kullanılarak uygulanır. Sağ kalp kateterizasyonu KOAH'da diyastolik (sol) kalp yetmezliğini ve pre-kapiller –açıktanamayan PH'u ayırt etmeye yardımcıdır. Tüm bu nedenlerle KOAH'da PH tanısı kolay değildir ve PH'u doğrulamak veya dışlamak için tek bir basit test yoktur. Ayrıca KOAH'lı hastalarda PH'un teşhis edilmesinin, akciğer transplantasyonu veya akciğer hacim azaltıcı cerrahisi adayı olan hastaların pre-operatif değerlendirilmesi dışında, KOAH hastalarının tedavisinde klinik etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak çoğu yazar, tanınmamış veya tedavi edilmemiş Şiddetli PH veya açıktanamayan PH'un zararlı etkisinin olabileceğinden söz etmektedirler (56).

2.1.2.3.4 Arteryal Stiffness (Katılık)

Arteryal stiffness; sigara içimi, hiperkolesterolemi, DM, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir (62, 63). Artmış aortik stiffness veya azalmış distensibilite; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun bir göstergesidir (64, 65).

Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış arteryal stiffness; KAH, serebrovasküler ve periferik damar aterosklerozunu yansıtır (65). Arteryal stiffness yerine arteryal kompliyans, distensibilite ya da elastisitede azalma terimleri de kullanılabilir. Bu terimler, sinonim olmamasına rağmen, sıklıkla birbirinin yerine kullanılabilir. Arteryal stiffness aynı zamanda yaşlanma ve metabolik bozukluklarla da ilişkilidir. Arteryal stiffness'ın artması kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucudur (62). Arteryal stiffness, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanı sıra; renal hastalık, stroke, demans, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (63). Aort

katılaştıkça, tamponlama mekanizması azalır ve periferden yansıyan basınç dalgalarının daha hızlı dönmesi sonucu sistolik basıncın artmasına bağlı olarak nabız basıncı yükselir. Bu sistolik basınç artışı sol ventrikül hipertrofisini tetikler ve ventriküler sertleşme diyastolik disfonksiyon ve kalp yetersizliğine sebep olur (66). Eşlik eden diyastolik basınç düşüşü koroner kan akımını azaltır ve iskemiye yol açar. Artmış nabız basıncı, karotis gibi diğer arterlere de iletilir, duvar stresini azaltmak için remodelling başlar ve intima-media kalınlığı artmaya başlar. Arteryal katılık, aortik basınç dalgalarının hızı veya radial arter tonometrisi ile noninvaziv ölçülebilmektedir (67). Ekokardiyografide aortun sistolik (Aos) ve diastolik (Aod) çapları ölçülerek de aortik katılık hesaplanabilir (68).

Aortik stifnes= $\frac{\text{Sistolik kan basıncı} - \text{Diastolik kan basıncı}}{(\text{Aortun sistolik çapı} - \text{aortun diastolik çapı}) / \text{aortun diastolik çapı}}$

Arteriel katılık aynı zamanda bağ dokudaki değişikliği veya inflamasyonu veya KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyona yanıtı yansıtır olabilir. Yine amfizemli hastalarda sistemik inflamasyona yanıt olarak yaygın endotel fonksiyon bozukluğunu yansıtabileceği belirtilmektedir (31).

Arteriel katılık KOAH'lı hastalarda, sigara içen ve içmeyen sağlıklılara kıyasla CRP düzeyi ve hastalığın şiddetinden bağımsız bir şekilde artmıştır (69, 70). KOAH'lı hastalarda arteryal katılığın artması sistemik inflamasyon ve kardiyovasküler risk artışına sebep olur (71).

2.2 Ateroskleroz

Kardiyovasküler hastalıklar bütün dünyada erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Aterosklerotik damar hastalığı ve komplikasyonları kardiyovasküler hastalıkların en önemli bölümünü oluşturur. Ateroskleroz patogenezinde çok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar mekanizmanın tam aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Bu kompleks mekanizmaları açıklamak için dislipideminin, hiperkoagülabilitenin, oksidatif stresin, endotel

disfonksiyonunun, inflamasyonun ve infeksiyonun ön planda rol aldığını öne süren değişik teoriler bildirilmiştir. Günümüzdeki bilgilere göre ateroskleroz multifaktoriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı, çok basamaklı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (72). Hastalığın başlangıcı ve progresyonu üzerine olan etkisi yanında, inflamasyon plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda önemli rol oynamaktadır (80, 81).

Ateroskleroz çoğunlukla orta çaplı elastik arterler olmak üzere bütün boyutlardaki kan damarlarını etkileyen sistemik arteryal bir hastalıktır. Sıklıkla aorta, karotid, koroner ve periferik arterler etkilenmektedir (82). Ateroskleroz genelde çocukluk çağından başlayan ve klinik sorunların daha çok orta ve geç yaşlarda ortaya çıktığı progresif bir hastalıktır. İntimal düz kas hücre birikimi ve proliferasyonu, makrofaj ve T lenfositlerin infiltrasyonu, kollagen, elastin lifleri, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matriksi, hücreler içerisinde ve çevredeki bağ dokusunda özellikle serbest kolesterol ve kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize bir süreçtir (83). Bu komponentler değişik planlarda değişen oranlarda bulunmaktadır. Bu durumda lezyonların heterojenik yapıda olmasına neden olmaktadır. Bu komponentler çoğunlukla intimayı etkilemektedir. Ancak medya ve adventisya tabakalarında da sekonder değişiklikler izlenmektedir. Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmelere erken çocukluk dönemlerinde bile rastlanabilirken daha ileri lezyonlar genelde erişkin dönemde izlenmektedir. Yıllar içerisinde gelişen aterosklerotik plaklar koroner damarlarda darlıklara neden olarak veya plakların yırtılması sonucu akut koroner sendromlara yol açarak kendisini göstermektedir (72).

2.2.1 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere major risk faktörleri denir. Major risk faktörleri popülasyondaki risk artışının %90'ından sorumludur (84).

2.2.1.1 Major risk faktörleri

1. Yaş: Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak önemli bir risk faktörüdür.

2. Cinsiyet: Erkek cinsiyet bir çok çalışmada bağımsız bir risk olarak belirlemektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat fazladır.

3. Aile hikayesi: Ailede veya birinci derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığının bulunması major risk faktörü olarak kabul edilir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olanlarda erken ateroskleroz riski 12 kat fazladır.

4. Sigara: En önemli düzeltilebilen risk faktörüdür. Endotel fonksiyonlarını bozar, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerini düşürür, kan fibrinojen düzeyini ve trombosit fonksiyonlarını artırır, sekonder polisitemiyi artırır. Bu etkilerle protrombotik bir etki oluşturur. Sigara içmeyenlerde dahi pasif içiciliğin koroner riski arttırdığı gösterilmiştir (85). Sigaranın bırakılmasıyla koroner arter hastalığı riski %36 azalmaktadır (86).

5. Hipertansiyon: Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliğinin koroner arter hastalığı riskini arttırdığını gösterilmiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda mortalite ve inmeyi arttırıcı etkisi daha belirgindir (87). Framingham çalışmasında yüksek-normal (sistolik 130-139 mmHg ve/veya diastolik 85-89 mmHg) kan basıncının riski iki kat arttırdığı gösterilmiştir (88). Diastolik kan basıncında 11 mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg düşme ile inmede 63 %, koroner arter hastalığı (KAH) riskinde 46% azalma izlenmektedir.

6. Hiperlipidemi: Serum kolesterolü yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Kolesterol hipoteziyle birlikte düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün en aterojenik lipoprotein olduğu bilinmektedir. LDL'nin yüksek oluşunun önemi ve LDL'nin düşürülmesinin yalnızca KAH riskini azaltmadığı aynı zamanda KAH morbidite ve mortalitesini, bazı vakalarda, total mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ortaya çıkarılmıştır.

NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Programme- Adult Treatment Panel III) kriterlere göre total kolesterol <200 mg/dl olması normal, >240 mg/dl yüksek olarak benimsenmiştir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl olması düşük, HDL kolesterolün >60 mg/dl olması yüksek olarak değerlendirilmektedir. Güncellenen NCEP-ATP III verilerine göre yüksek riskli grup olarak değerlendirilen, koroner arter hastalığı veya periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması, karotis arter hastalığı gibi KAH eşdeğeri başka bir aterosklerotik damar hastalığı, diyabet ya da iki veya daha fazla major risk faktörü olup, Framingham risk değerlendirilmesi sonucunda 10 yıllık KAH riskinin %20'nin üzerinde olan hastalarda LDL kolesterol değeri ≥ 100 mg/dL ise LDL kolesterol düşürücü tedavinin yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte başlanabileceği bu hastalarda en iyi LDL kolesterol hedefinin <70 mg/dL olacak şekilde kolesterol düşürücü ilaç tedavisinin verilmesinin, tedavi edici bir yaklaşım olacağı vurgulanmıştır. ATP III'e göre ≥ 2 risk faktörü olup, KAH 10 yıllık riskinin %10-20 olduğu orta risk grubundaki hastalarda LDL kolesterol değeri ≥ 130 mg/dL ise LDL kolesterol düşürücü tedavinin başlanabileceği bu hastalarda en iyi LDL kolesterol hedefinin <100 mg/dL olacak şekilde kolesterol düşürücü ilaç tedavisinin verilmesi gerektiği gösterilmiştir. İki'den az major risk faktörü bulunan ve Framingham risk değerlendirmesine göre 10 yıllık KAH riskinin %10'un altında olan düşük riskli hastalarda LDL kolesterol düzeyi düzeyi 160 mg/dL'den düşük olmalıdır (84, 85).

7. Diyabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom:

Diyabet varlığı koroner kalp hastalığına eşdeğer olarak görülmektedir. Kardiyovasküler riski 2-8 kat arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalık riski klinik diyabet görülmeden önce başlamaktadır. İnsülin rezistansı kardiyovasküler hastalık açısından major risk faktörü olarak görülmektedir.

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (91, 92). IDF 2005 klavuzuna göre abdominal obezite ile birlikte

diğer risk faktörlerinden en az ikisinin olması metabolik sendrom olarak tanımlanır. Abdominal obezite için bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm üzerinde olması kriterdir. Diğer risk faktörleri hipertrigliseritemi ($>150\text{mg/dl}$), düşük HDL (erkeklerde $<40\text{mg/dl}$, kadınlarda $<50\text{mg/dl}$), hipertansiyon (TA $>130/85/\text{mmHg}$), açlık kan şekeri $>100\text{ mg/dl}$ olarak değerlendirilir. Koroner arter hastalığı geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır.

2.2.1.2 Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri

Kan lipidlerinin önemine rağmen miyokart infarktüslerinin yarısı belirgin hiperlipidemisi olmayanlarda görülmektedir. Çok merkezli bir çalışmada erkeklerin %15'inde, kadınların %19'unda hiç bir klasik risk faktörü olmadığı görülmüştür (93). Vasküler risk belirlenmesinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır ve bu yüzden yeni risk faktörlerinin tanımlanabilmesi amacıyla bir çok çalışma yürütülmektedir.

1. Homosistein: Metionin metabolizması ile ilgili kalıtsal hastalıklar, ciddi hiperhomosisteinemiye (plazma düzeyi $>100\text{ mmol/L}$) neden olarak erken aterotromboz ve venöz tromboemboli riskini ciddi olarak arttırır. Toplumda hafif ve orta dereceli hiperhomosisteinemi (plazma düzeyi $>1\text{ mmol/L}$) folik asitin diyetle alınımının yetersiz olmasına bağlı olarak sık görülmektedir (94).

2. C Reaktif Protein: Yüksek sensitivite C reaktif protein (hsCRP), insanlarda inflamasyonun sistemik bir belirteçidir. Karaciğerde üretilmesine rağmen, aterosklerotik plakta ve insan endotelyumunda da üretilir. Üretimi makrofajların ve interlökin1-6' nın varlığı ile artar. hsCRP nin yükseldiği durumlar arasında tip 2 diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı ve tüm inflamatuvar hastalıklar vardır. hsCRP koroner olaylar riskinin bağımsız bir belirteçidir.

Günümüzde koroner olaylar yönünden orta düzeyde risk altında olduğu düşünülen hastalarda hsCRP ölçümünün yapılması önerilmektedir. Yüksek hsCRP düzeyleri bu hastaların yüksek risk kategorisine girmesini sağlayacak kadar risk artışına neden olabilmekte ve bu hastalarda daha agresif bir lipid düzeyinin

hedeflenmesine gerek duyulduğuna işaret edebilmektedir. Bilinen koroner arter hastalığı olan hastalarda da hsCRP gelecekte olacak miyokart enfarktüsü, ölüm ve perkutan koroner anjioplasti ve stent yerleştirilmesini takiben restenoz için bağımsız prognostik bir belirteçtir (95).

3. Lipoprotein-a: Apo(a) proteinine disülfid köprüsüyle bağlı LDL partikülü ve apo B-100 bileşimi içerir. Lipoprotein (a) ile plazminojen arasındaki homoloji lipoprotein endojen fibrinolizisi inhibe edebileceği olasılığını ortaya çıkarmıştır. Yeni çalışmalar lipoprotein (a)'nın doku faktörü yoluna bağlanarak inhibe ettiğini ve PAI-1 sentezini arttırdığını göstermektedir (96). Prospektif çalışmanın metaanalizinde lipoprotein düzeyleri yüksek olan bireylerin 1.6 kat artmış riske sahip olduğu ortaya çıkmıştır (97). Lipoprotein(a)'nın risk belirteci olarak klinikte kullanımı hiperfibrinojenemi veya homosistein düzeyi artışının eşlik ettiği durumlar, bilinen koroner arter hastalığı veya renal yetmezliği olan hastalar, tip 2 diyabet veya hiperlipideminin bulunduğu yüksek riskli gruplarda kullanımının yararlı olduğuyla ilgili çalışmalar bulunmaktadır (98).

2.2.2 Ateroskleroz Etiyopatogenezi

2.2.2.1 Erken aterotromboz

Patolojik çalışmalar arter duvarında ateroskleroz ile ilişkili erken değişikliklere yönelik bilgiler sunmaktadır. Bebeklerin %45'nin intimasında lipid birikiminin en erken bulgusu olan izole köpük hücreleri (makrofajlar) bulunmuştur. Ergenlik çağı ile birlikte bu köpük hücrelerinin birikimine ekstrasellüler matriks ve düz kas hücrelerindeki lipid damlacıkları eşlik etmektedir. Yağlı çizgilenme olarak isimlendirilen bu lezyonlar 12-14 yaş arası çocukların %65 inde bulunmaktadır. Üçüncü dekada düz kas hücreleri ve kollajenden oluşan kılıfla birlikte fibroaterom plakları izlenmektedir. Bu fibröz kılıfların oluşumu genellikle oldukça yavaştır.

Endotel disfonksiyonu: Endotel, damar duvarının antiinflamatuvar, mitojenik ve kontraktil aktivitelerinin yanında damar lümenindeki hemostatik süreçide kontrol eden dinamik otokrin ve parakrin bir organdır (98). Nitrik oksit sentezinde

azalma ile karakterize endotel disfonksiyonu geliştiğinde, dolaşımdaki lipoproteinlerin damar duvarına geçişi ve oksidasyonu kolaylaşmakta ve monosit girişi artmakta, inflamasyon tetiklenmekte, düz kas hücre proliferasyonu, hücre dışı matriks birikimi, vazokonstriksiyon ve protrombotik durum artmaktadır (99). Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Endotel hücreleri oluşan lokal gerilim kuvvetlerine karşı çeşitli hücre adezyon moleküllerinin ekspresyona neden olmaktadır. Bu hücre adezyon molekülleri monositlerin aktive endotel hücrelerine gelmesine ve adezyonuna yol açmaktadır (82, 100).

Lipoprotein transportu ve proteoglikanlar: LDL arteriyel endotele infiltre olmaktadır ve intimaaya geçmektedir. İnternal elastik lamina ile endotel hücrelerinin bazal membranı arasında bulunan proteoglikanlarla okside LDL arasındaki ilişkiler (lipoprotein retansiyonu, intravasküler LDL agregasyonu ve inflamasyon) erken aterosklerozda önemli rol oynamaktadır (101). Düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonu makrofaj alımına ve kolesterolün hücrenel birikimine yol açmaktadır. Okside LDL'nin aterosklerozu başlatan ve progresyonuna neden olan özellikleri tablo 2.1'de gösterilmiştir (72).

Tablo 7. Okside LDL'nin Aterosklerozu Başlatan Özellikleri

-
- Makrofajlar tarafından hızlıca alınır
 - Dolaşımdaki monositler ve T hücreleri için kemoatraktandır
 - Monositlerin farklılaşmasını kolaylaştırır
 - Endotel hücrelerinden makrofaj koloni uyaran faktörünün salınmasını sağlar
 - İmmünojenik
 - Endotel hücreleri de dahil çeşitli hücre tiplerine karşı sitotoksiktir
 - Metalloproteazları aktive eder
 - Düz kas hücrelerinin apoptozisini indükler
-

Hücre içi lipid peroksidazların başlattığı oksidasyon süreci ve lipid peroksidasyonu plazma zarının bir parçası olan lipid yapısını bozmaktadır ve yağ asitlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu reaksiyonlar sonucu açığa çıkan lipoperoksidler plazma zarına toksiktir ve apolipoprotein B ve fosfolipidlere bağlanarak LDL'nin LDL reseptörüne bağlanmasını engellemektedir (82). Asetile olan LDL okside forma dönüşmektedir ve doğal reseptörlerine bağlanamamaktadır. Okside LDL'de bulunan lisofosfotidilkolin makrofajlar için kuvvetli bir kemoatraktandır. Lisofosfotidilkolin, endotel üzerinde bulunan ve monosit adezyonuna yol açan vasküler hücre adezyon moleküllerinin (örn, intersellüler adezyon molekülü, ICAM-1) ekspresyonunu artırmaktadır. Makrofaj içine gelen okside LDL monosit hareketini inhibe etmektedir. LDL'yi fagositozla alan makrofajlar köpük hücrelerine dönüşmekte ve süreç devam etmektedir.

2.2.2.2 İleri aterotromboz

Sistemik ve proaterojenik ortama devamlı maruz kalma, monositlerin kemotaksisine, lipid birikimine nekrotik çekirdekte artışa ve fibröz kılıf oluşumuna ve sonuçta ileri ateroskleroza yol açacaktır. Özellikle lipidden zengin plakların omuz bölgelerindeki yoğun inflamasyon ve metalloproteinaz ekspresyonundaki artış ile birlikte plak yırtılmaları ortaya çıkacaktır. Son yıllarda vasküler yeniden biçimlenme ve lipid çekirdeğinin genişlemesine ve plak içi kanamalara yol açan vazo vazorum neovaskülarizasyonunun gösterilmesi ile yapısal ve fonksiyonel özelliklerde ortaya çıkarılmaktadır (82).

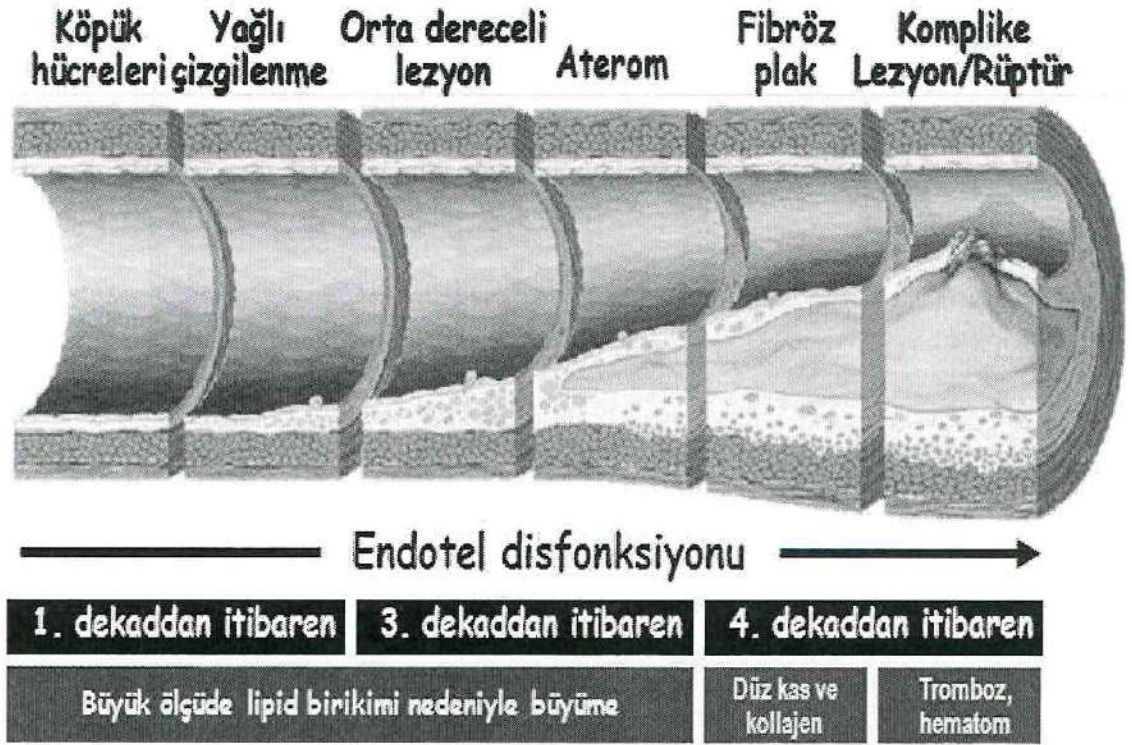
Egzantrik vasküler yeniden biçimlenme: Aterom plağının damar lümeninde belirgin darlığa neden olmadan egzantrik olarak damar duvarında dışa doğru genişlemesi olarak tanımlanır . Yeniden biçimlenme gösteren aterosklerotik plaklar daha geniş lipid çekirdeğiyle, daha az düz kas hücresi ile ve daha fazla makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir (102). Aterosklerotik plaklar damar lümenine doğru değil, damar duvarına doğru eksantrik olarak büyüdüklerinde, media ve adventisya tabakalarında önemli değişikliklere yol açmaktadır. Çeşitli çalışmalar yeniden biçimlenmenin olduğu olduğu plaklarda matriks metalloproteinaz 2 ve 9 ekspresyonunda belirgin artışın olduğu ve plak yırtılmasının güçlü bir prediktörü olan internal elastik laminanın hasara uğradığını göstermektedir.

Vazo vazorum neovaskülerizasyonu: Normal damar duvarının beslenmesi damar lümeninden oksijen difüzyonu veya adventisyal vazo vazorum aracılığıyla olmaktadır. Damar duvar kalınlığı efektif oksijen difüzyon kapasitesini geçince vazo vazorumda proliferasyon meydana gelmektedir. Okside LDL ile aktive olmuş makrofajlar sitokin üretimini artırarak, yeni damar gelişimine neden olmaktadır (103). Prolifere olan aterosklerotik vazo vazorum media tabakasını içine alan ve lipidden zengin ateromaya doğru yaygın neovaskülerizasyona neden olmaktadır (104). Moreno PR ve ark. insan aortasında yırtılmamış plaklarla karşılaştırdıklarında, yırtılmış plaklarda neovaskülerizasyonun belirgin derecede arttığını göstermişlerdir (105). Neovaskülerizasyonun yanında monosit zengin inflamasyonun ve internal elastik laminadaki parçalanmasında plak yırtılmasında ciddi katkı sağladığı saptanmıştır (106).

Diyabetik hastalarda aterotrombotik lezyonların mikrodamar içeriğinde belirgin artış saptanmıştır (106). Yine diyabetik hastaların yırtılmış plaklarında, diyabetik olmayan hastaların yırtılmış plaklarına göre neovaskülerizasyonda artış izlenmiştir. Lipidden zengin plaklarla karşılaşıldığında, fibrokalsifik (regresyon tipi lezyonlar) lezyonlarda mikrodamar içeriği daha az olarak rapor edilmiştir (105). Daha önemlisi, diyabetik hastaların fibrokalsifik lezyonlarında neovaskülerizasyonun kaybolduğu saptanmıştır. Bu mikrodamar yapısının azalması veya kaybolmasının plak stabilizasyonunun bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir (105). Cort ve ark. plak stabilizasyonunun adventisyadan başladığını göstermişlerdir (107). Bu bulgular vazo vazorumun ters lipid transportunda potansiyel bir yolak olabileceğini göstermektedir. Plaktan kolesterol ayrıldıkça, neovaskülerizasyonda ve damarın dış tabakalarında regresyonun meydana geldiği deneysel olarak hayvanlarda gösterilmiştir.

2.2.3. Plak Progresyonu ve Aterotrombozun Fazları

Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA) vasküler lezyon sınıflamasına göre plak progresyonu şekil 2.1’de gösterilmiştir (109). Bu süreç 5 klinikopatolojik faza ayrılmaktadır (108).



Şekil. 3 Ateroskleroz Progresyonu

Faz 1 (Erken): Lezyonlar küçük genellikle gençlerde izlenmekte ve 3 sınıfa kategorize edilmektedir. Tip 1 lezyonlar, lipid damlacıkları içeren makrofajlardan oluşmuş köpük hücrelerini içermektedir. Tip 2 lezyonlar hem makrofajları hem düz kas hücrelerini ve hafif derecede hücre dışı lipid birikimini içermektedir. Tip 3 lezyonlar ise, hücre dışı bağ dokusu, fibriller ve lipid birikimi ile çevrelenmiş düz kas hücrelerini kapsamaktadır.

Faz 2 (İleri): Lezyonlar genelde darlık oluşturmazlar da, yüksek lipid içeriklerinden, artmış inflamasyondan ve ince fibröz kılıfıdan dolayı yırtılmaya meyillidir. Bu plaklar morfolojik olarak 2 tipe kategorize edilebilirler. Tip 4 lezyonlar, birbirlerine birleşmiş hücrelerle, yoğun hücre dışı lipid birikimi ve fibröz kılıfı karakterizedir. Tip 5a lezyonlar hücre dışı lipid çekirdeği kapsayan fibröz kılıfı içermektedir. Faz 2 plakları akut faz 3 ve 4 plaklarına dönüşebilmektedir.

Faz 3: Bu lezyonlar yırtılmış veya erode olmuş tip 4 veya tip 5a lezyonlardan oluşan akut komplike tip 6 lezyonlarını içermektedir. Bu durum mural, tıkalıcı

olmayan trombüse neden olmaktadır ve genellikle klinik olarak sessizdir, ancak zaman zaman angina izlenebilmektedir.

Faz 4: Bu lezyonlar, fiske veya tekrarlayan tıkalıcı trombuslarla karakterize akut komplike tip 6 lezyonlarını içermektedir. Bu durum genellikle akut koroner sendrom kliniği ile ilişkilidir (110). Yaklaşık akut koroner sendromların üçte ikisinde tıkalıcı trombus darlık oluşturmeyen plaklar üzerinde oluşmaktadır (80).

Faz 5: Bu lezyonlar anginaya neden olan tip 5b (kalsifik) ve tip 5c (fibrotik) lezyonlarla karakterizedir. Bununla birlikte, darlık veya iskemi ile ilişkili tıkanıklıklarda, miyokart kollateral dolaşımın etkisiyle korunabilmektedir. Bu nedenle, bu lezyonlar sessiz veya klinik olarak belirgin olmayabilmektedir (111).

İki farklı mekanizma, plak yırtılması ve erozyonu arteriyel trombozdan sorumludur. AHA sınıflaması inflame ince kılıflı fibroaterom (TCFA-inflamed thin cap fibroatheroma) ve plak erozyonunu tanımlamada yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, Virmani ve ark. bu iki terimide kapsayan yeni bir sınıflama önermişlerdir (109).

2.3 Kararlı Anjina Pektoris

2.3.1. Tanım ve Fizyopatoloji

Kararlı angina, tipik olarak efor veya duygusal stresle ortaya çıkan ve istirahat ya da nitrogliserinle geçen, göğüs, çene, omuz, sırt ya da kollarda ağrı hissedilen bir klinik sendromdur. Daha az tipik olarak, rahatsızlık epigastrik alanda da hissedilebilir. Bu terimi, sendromun miyokard iskemisine atfedilebildiği vakalarla sınırlandırmak olağansa da, özofagus, akciğerler ve göğüs duvarındaki hastalıklar da tümüyle aynı semptomlara neden olabilmektedir. Miyokard iskemisinin en sık görülen nedeni aterosklerotik KAH olmakla birlikte, obstrüktif ateromatöz koroner hastalık olmadan da (bu belgede yer almayan) hipertrofik veya dilate kardiyomiyopati, aort darlığı veya diğer nadir kardiyak durumlar da miyokard iskemisine yol açabilmektedir.

2.3.2. Epidemiyoloji

Her iki cinsiyette angina prevalansı yaşla birlikte hızla artmakta, 45-54 yaşlarındaki kadınlarda %0.1-1'den, 65-74 yaşta kadınlarda %10-15'e, 45-54 yaşlarındaki erkeklerde %2-5'ten, 65-74 yaşlarındaki erkeklerde %10-20'ye çıkmaktadır. Buna göre, çoğu Avrupa ülkesinde genel nüfusun her bir milyonunda 20000-40000 kişide angina bulunduğu hesaplanabilir. Doğal seyir ve prognoz kronik kararlı angina ile ilişkili prognoz konusunda bilgiler, uzun süreli, ileriye dönük, topluma dayalı çalışmalar, antianginal tedaviler üzerine klinik çalışmalar ve gözleme dayalı kayıt çalışmalarından elde edilmektedir. Kayıt çalışmalarında seçmeye ilişkin yanlılık, mevcut verileri değerlendirip karşılaştırırken dikkate alınması gereken önemli bir konudur. Framingham Kalp Çalışması (114) verileri, başlangıçta kararlı angina şeklinde bir klinik tablo ortaya çıkan erkekler ve kadınlarda ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve koroner kalp hastalığına (KAH) bağlı ölümün 2 yıllık insidansının, erkeklerde sırasıyla %14.3 ve %5.5, kadınlarda ise %6.2 ve %3.8 olduğunu göstermektedir. Antianginal tedavi ve/veya revaskülarizasyon klinik çalışmalarından elde edilen daha güncel verilerde, yıllık mortalite hızının yılda %0.9 ile %1.4 arasında değiştiğini,(115-119) ve yıllık ölümcül olmayan ME insidansının da %0.5 (INVEST) (118) ve %2.6 (TIBET) (116) arasında değiştiğini göstermektedir. Bu hesaplar, gözleme dayalı kayıt verilerine uymaktadır. (120) Ancak kararlı angina olan hasta topluluğu içinde bir kişinin prognozunun, başlangıçtaki klinik, işlevsel ve anatomik risk faktörlerine göre 10 kata kadar değişebilmesi, dikkatle risk katmanlandırması yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

2.3.3. Tanı ve Değerlendirme

Angina tanısı ve değerlendirilmesi, klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve özgül kardiyak incelemeleri içerir. Bu bölümde, tanı ve temel laboratuvar incelemelerine ilişkin klinik değerlendirme ele alınacaktır. Özgül kardiyak incelemeler invazif olabilir ya da olmayabilir, anginadan kuşkuyla hastalarda iskemi tanısını doğrulamak, risk katmanlandırması için ilişkili durumların varlığını belirlemek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir. Pratikte tanısallık ve prognostik değerlendirmeler ayrı ayrı değil, topluca yapılmaktadır ve tanı

amacıyla yapılan araştırmaların çoğu aynı zamanda prognostik bilgiler de sağlamaktadır. Kanıtların tanımlanması ve sunulması amacıyla, inceleme teknikleri ayrı ayrı tartışılacak ve tanı için tavsiyeler de belirtilecektir. Risk katmanlandırmada kullanılan özgül kardiyak incelemeler, bir sonraki bölümde ayrı olarak irdelenecektir. şekil 4’de angina düşündüren klinik semptomlarla başvuran hastaların ilk değerlendirmesine ilişkin bir algoritma sunulmaktadır.

2.3.4. Semptomlar ve bulgular

Angina tanısında köşe taşını dikkatli bir öykü oluşturmaktadır. Vakaların çoğunda sadece öyküye dayanılarak güvenilir bir tanı koyulabilirse de, tanıyı doğrulamak ve altta yatan hastalığın ağırlığını belirleyebilmek için fizik muayene ve nesnel testlere de gerek vardır. Miyokard iskemisiyle ilişkili rahatsızlığın (angina pectoris) özellikleri ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır ve dört kategoride ele alınabilir: yeri, özelliği, süresi ve eforla ilişkisi ve ortaya ıkartan ve rahatlatan diğer faktörler. Miyokard iskemisinin yol aıtığı rahatsızlık genellikle göğüste, sternum yakınında olabileceği gibi, epigastriumdan alt çene veya dişlere kadar, omuzlar arasında ya da kollarda, el bileği ve parmaklara kadar herhangi bir yerde hissedilebilir. Rahatsızlık genellikle basınç, sıkılık ya da ağırlık, bazen boğulma, sıkışma ya da yanma şeklinde tanımlanmaktadır. Rahatsızlığın şiddeti çok değişken olup, altta yatan koroner hastalığının şiddetiyle ilişkili değildir. Anginaya nefes darlığı eşlik edebilir ve göğüste rahatsızlıkla birlikte daha az özgül semptomlar olan halsizlik ya da baygınlık, bulantı, geğirme, huzursuzluk veya ölüm korkusu bulunabilir. Rahatsızlığın süresi kısadır; vakaların çoğunda 10 dakikadan uzun değildir ve çoğu zaman daha kısadır. Önemli bir özelliği, egzersiz, özel aktiviteler ya da duygusal stresle ilişkisidir. Yokuş yukarı ya da rüzgara karşı yürüme gibi efor düzeyinde artma olan durumlarda semptomlar klasik olarak ağırlaşır, bu nedensel faktörler ortadan kalktığında da birkaç dakika içinde hızla kaybolur. Ağır bir öğünden sonra veya sabahın ilk olayı olarak semptomlarda alevlenme olması angina için karakteristiktir. Bukkal veya sublingual nitratlar anginayı hızla geçirir; nifedipin kapsül çiğnenmesi de benzer hızlı bir yanıt sağlamaktadır.

Anginal olmayan ağrıda tanımlanan özellikler yoktur, sol göğüs yarısının yalnızca küçük bir bölümünü etkileyebilir ve birkaç saat hatta gün devam edebilir. Genellikle

nitrogliserinle geçmez (ancak **özofagus spazmında ağrı nitrogliserinle geçebilir**) ve palpasyonla ortaya çıkabilir. Bu tür vakalarda ağrının kalp dışındaki nedenleri değerlendirilmelidir.

Tipik ve atipik angina tanımları daha önce yayımlanmıştır (121) ve Tablo 7’de özetlenerek sunulmaktadır. Öykü alınırken, plak rüptürüyle ilişkili olabilen, kısa süre içinde akut koroner olay riski önemli ölçüde daha yüksek bulunan, kararsız anginalı hastaların belirlenmesi önem taşımaktadır. Kararsız angina üç şekilde ortaya çıkabilir:

-istirahat anginası olarak, yani tanımlayıcı özellikte ve yerleşimdeki ağrı, istirahat sırasında ve 20 dakikaya kadar uzun sürelerle ortaya çıkabilir;

-hızla artan ya da kreşendo angina, yani daha önce kararlı olan angina, 4 hafta ve altındaki kısa sürelerde şiddet, yoğunluk açılarından giderek ağırlaşır ve daha düşük bir eşikte ortaya çıkmaya başlar;

-yeni ortaya çıkan ağır angina, yani yakın zamanda ortaya çıkan ağır anginada başlangıçtan itibaren iki ay içinde hastada olağan aktiviteleri belirgin derecede kısıtlar.

Kararsız angina kuşkusunda yapılacak incelemeler ve tedavi, akut koroner sendromların tedavisine ilişkin kılavuzda belirtilmiştir. Kararlı angina olan hastalar için, Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırması’ndaki (Tablo-2) gibi bir derecelendirme sistemi kullanılarak semptomların şiddetinin sınıflandırılması da yararlıdır (122). Hastada işlevsel kısıtlanmayı saptamak ve tedaviye yanıtı derecelendirmek için Duke Özgül Aktivite indeksi (123) (Duke Specific Activity Index) ve Seattle angina anketi (124) gibi alternatif sınıflandırma sistemleri de kullanılabilir ve daha üstün bir prognostik kapasite gösterebilir (125). Angina pectoris kuşkusu bulunan bir hastanın fizik muayenesi, hipertansiyon, kalp kapak hastalığı ya da hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati varlığını değerlendirmek açısından önemlidir. Fizik muayene kapsamında vücut kitle indeksi (VKI) ve bel çevresi ölçümüyle metabolik sendrom (126, 127), asemptomatik olabilecek koroner dışı damar hastalığı kanıtları ve eşzamanlı hastalık bulgularının değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Miyokardiyal iskemi epizodu sırasında veya hemen sonrasında,


```

graph TD
    A[Klinik değerlendirme  
Öykü ve fizik muayene  
EKG  
Laboratuvar testleri] --> B[İskeminin değerlendirilmesi  
Egzersiz EKG'sı  
ya da  
Farmakolojik stres görüntülenmesi veya Egzersizle stres görüntülenmesi]
    A --> C[Akciğer hastalığı yoksa  
Akciğer fileni  
Kalp yerleştiği, genişliği  
ME, anormal EKG ya da klinik  
muayene, hipertansiyon veya  
BM kaybı]
    A --> D[Kararlı sendrom  
AKS tedavi algoritması]
    B --> E[Semptomların nedeni olarak iske mi olasılığını yeniden değerlendirin  
Egzersiz EKG'sı  
ya da  
Farmakolojik stres görüntülenmesi veya Egzersizle stres görüntülenmesi]
    C --> E
    E --> F[Klinik değerlendirme ve invazif olmayan testlerle prognozu değerlendirin]
    E --> G[Ekokardiyografi  
(veya MRI) ile yapısal ve işlevsel  
anormalliklerin değerlendirilmesi]
    F --> H[Düşük risk  
Yıllık KV mortalite yılda <1-1]
    F --> I[Orta risk  
Yıllık KV mortalite yılda 1-2]
    F --> J[Yüksek risk  
Yıllık KV mortalite yılda >2]
    H --> K[Tıbbi tedavi]
    I --> L[Koronar arteriyografi  
Semptom düzeyine ve klinik  
bulgulara göre]
    J --> M[Tıbbi tedavi  
VE  
Koronar arteriyografi ile daha olası risk  
kannulanmadan ve revaskülarizasyon  
gerek gereklemediğini değerlendirilmesi]
    K --> N[Yapılmıyorsa  
koroner  
arteriyografi]
    L --> O[Tıbbi tedaviye yanıt değerlendirin]
    M --> O
    O --> P[Semptomatik kontrol tamamlanır değilse, revaskülarizasyon  
(PKG veya KABG) uygun olup olmadığını değerlendirin]
    O --> Q[Revaskülarizasyondan  
yanıt göreceği bilinen  
yüksek riskli koroner  
anormali?]
    Q --> R[EYET]
    Q --> S[HAYIR]
    R --> T[Revaskülarizasyon]
    S --> P
    
```

Tablo 7. Göğüs ağrısının klinik sınıflandırılması

Tipik anjina (kesin)	Aşağıdakilerden üçü bulunur: Karakteristik kalite ve sürekli substernal göğüs ağrısı Eforla ya da duygusal stresle ortaya çıkar İstirahat ve/veya GTN ile geçer
Atipik anjina (olası)	Yukarıdaki özelliklerden ikisi vardır
Kardiyak olmayan göğüs ağrısı	Yukarıdaki özelliklerden biri vardır veya hiçbiri yoktur

Tablo 8. Kanada Kardiyoloji Derneği Angina Skorlaması

Sınıf	Semptomların düzeyi
Sınıf 1	Olağan aktivite anjinaya neden olmaz
Sınıf 2	Sadece ağır yada hızlı veya uzun süreli zorlamayla anjina Hızlı şekilde yürüme ya da merdiven çıkmada. Yokuş yukarı veya yemekten sonra yürürken: soğuk havada. Duygusal stres altında veya sadece uyandıktan sonraki birkaç saat içinde anjina
Sınıf 3	Olağan fiziksel aktivitede belirgin kısıtlama Normal koşullarda birkaç blok yürümeylei bir kat merdiven çıkmayla ya da düz yolda, normal hızda yürürken anjina
Sınıf 4	Rahatsızlık ortaya çıkmadan hiçbir fiziksel aktivite yapamama veya istirahatte anjina

2.3.5. Laboratuvar testleri

Laboratuvar incelemeleri kabaca, iskeminin olası nedenlerine ilişkin bilgi sağlayanlar, kardiyovasküler risk faktörleri ve ilişkili durumları saptamak için kullanılabilenler ve prognozu belirlemek için kullanılabilenler şeklinde ayrılabilir. Hemoglobin ile tiroid hastalığı klinik kuşkusu bulunduğu tiroid hormonlarının ölçülmesi, iskeminin olası nedenleriyle ilişkili bilgi sağlayabilir. Total lökosit sayısı ve hemoglobin ölçümünü içeren tam kan sayımı da prognostik bilgiler sağlayabilir (128). Serum kreatinin düzeyi, böbrek işlevini değerlendirmek için kaba ama basit bir yöntemdir ve anginadan kuşkulanan bütün hastalarda ilk değerlendirmede ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Kararsız duruma ilişkin klinik kuşku bulunduğu,

miyokard zedelenmesini dışlamak için troponin veya kreatinin kinaz miyokardiyal bandı (kütle eseyiyle ölçülür) ölçümü gibi miyokard hasarının biyokimyasal göstergeleri araştırılmalıdır. Bu göstergelerin yükselmiş olduğu belirlenirse, tedavi kararlı angina için değil akut koroner sendroma yönelik olarak devam ettirilir. İlk değerlendirmeden sonraki değerlendirmelerde bu testlerin rutin şekilde yapılması tavsiye edilmemektedir.

Kararlı angina da dahil olmak üzere, iskemik hastalık kuşkusu bulunan bütün hastalarda açlık plazma glukozu ve total kolesterol (TC), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolünü içeren açlık lipid profili değerlendirilerek, hastanın risk profili ve tedaviye gereksinim olup olmadığı belirlenmelidir. Tedavinin etkinliğini saptamak ve diyabetik olmayan hastalarda yeni diyabet gelişimini belirleyebilmek için lipid profili ve glisemik durum belirli aralarla yeniden değerlendirilmelidir. Değerlendirmelerin ne ölçüde düzenli yapılması gerektiği konusundaki tavsiyeleri destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Uzlaş, yılda bir yapılması yönündedir. Lipid ya da glukoz düzeyleri çok yüksek olan, herhangi bir girişimin ilerlemesinin izlenmesi gereken hastalarda ölçümler daha sık aralıklarla yapılmalıdır. Açlıkta veya glukoz yüklemesinden sonra glisemi düzeyi ve HbA1c düzeyi yükselmelerinin, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak istenmeyen sonuçları için tahmin etmeni olduğu gösterilmiştir.

Obezite ve özellikle metabolik sendrom kanıtları, yerleşik hastalık bulunanlarda olduğu kadar, asemptomatik topluluklarda da istenmeyen kardiyovasküler sonuçları için tahmin etmenidir. Metabolik sendrom varlığı, bel çevresi (ya da VKI), kan basıncı, HDL ve trigliseridler, açlık glukoz düzeylerinin ölçülmesiyle belirlenebilir ve laboratuvar incelemeleri açısından önemli boyutta ek masrafa yol açmadan, geleneksel Framingham risk puanlarıyla (129) edinilen prognostik bilgilere ek veriler sağlayabilir. Aralarında kolesterol altfraksiyonlarının (ApoA ve ApoB), homosistein, lipoprotein (a) (Lpa), hemostatik anormallikler (130) ve hs C-reaktif protein (131) gibi enflamasyon göstergelerinin yer aldığı ileri laboratuvar incelemeleri, güncel risk tahminlerini daha da iyileştirmek için çok ilgi duyulan yöntemlerdir (131, 132). Ancak enflamasyon göstergeleri zaman içinde dalgalanmalar göstermektedir ve uzun

vadede güvenilir bir risk göstergesi olmayabilir (133). Daha yakın zamanlarda NT-BNP'nin yaş, ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, uzun vadeli mortaliteye ilişkin önemli bir tahmin etmeni olduğu gösterilmiştir (134). Özellikle maliyet ve erişilebilirlik gibi kısıtlayıcı faktörler dikkate alındığında, henüz bu biyokimyasal indekslerin değiştirilmesinin, güncel tedavi stratejilerinde bütün hastalarda tavsiye edilmesini gerektirecek kadar önemli iyileşme sağlayıp sağlamayacağına ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yine de bu ölçümlerin seçilmiş hastalarda bir rolü vardır; örneğin geleneksel risk faktörü bulunmadığı halde daha önce miyokard enfarktüsü geçirenlerde ya da ailesinde güçlü bir koroner arter hastalığı öyküsü bulunanlarda ya da kaynakların sınırlı olmadığı yerlerde hemostatik anormalliklerin araştırılması bu açıdan değerlendirilebilir (135). Bunların kullanımına ilişkin yapılacak ayrıntılı araştırmalar sevinçle karşılanacaktır.

2.3.5.1. İnvazif olmayan kardiyak incelemeler

2.3.5.1.1. İstirahat elektrokardiyografisi

Semptomlara dayanılarak angina pectoristen kuşku edilen bütün hastalarda istirahatte 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekilmelidir. Şiddetli angina bulunan hastalarda bile istirahat EKG'sinin normal bulunması nadir değildir ve iskemi tanısını dışlamaz. Ancak istirahat EKG'sinde geçirilmiş miyokard infarktüsü veya anormal repolarizasyon paterni gibi KAH bulguları saptanabilir.

EKG, ağrı bulunduğu sırada çekilirse, iskemi varlığında ST segmentinde dinamik değişiklikleri saptamaya veya perikard hastalığının özelliklerini belirlemeye olanak tanıyıp ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Vazospazmdan kuşku edildiğinde, ağrı sırasında çekilen bir EKG özellikle yararlı olabilir. EKG ayrıca sol ventrikül hipertrofisi (sol VH), tam dal blokları, pre-eksitasyon, aritmiler veya iletim defektleri gibi başka anormallikleri de gösterebilir. Bu tür bilgiler, göğüs ağrısından sorumlu mekanizmaları saptamaya, uygun ileri incelemeleri seçmeye veya hastaya özgü tedaviyi düzenlemeye yardımcı olabilir. Risk katmanlandırması bölümünde anlatılmış olduğu gibi, istirahat EKG'sinin risk katmanlandırmasında da önemli bir rolü söz konusudur. Ağrı sırasında EKG çekmeye çalışmak veya işlevsel sınıfta değişme olup olmadığını değerlendirmenin dışında, istirahat EKG'sinin rutin şekilde

sık aralıklarla tekrarlanmasını destekleyen çok az doğrudan kanıt bulunmaktadır.

2.3.5.1.2. EKG ile stres testi

Egzersiz EKG'si miyokard iskemisini saptamada istirahat EKG'sinden daha duyarlı ve özgüldür ve hem erişilebilirlik hem de maliyeti açısından, kararlı anginadan kuşku edilen hastaların çoğunluğunda uyarıyla ortaya çıkarılabilen iskemiye belirlemek için seçilecek testtir. Koroner arter hastalığı tanısında egzersiz EKG'sinin performansına ilişkin çok sayıda bildiri ve meta-analiz bulunmaktadır (133-136). Pozitif test tanımında egzersizle ST çökmesi kullanılarak, anlamlı düzeyde koroner arter hastalığı saptanması için bildirilen duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %23-100 (ortalama %68) ve %17-100'dür (ortalama %77). Bildirilerin çoğunluğu, incelenen toplulukta başlangıçta anlamlı düzeyde EKG anormallığının bulunmadığı, anti-anginal tedavinin kullanılmadığı veya test amacıyla anti-anginal tedavinin kesildiği çalışmalara aittir. EKG değişikliklerinin değerlendirilemediği sol dal bloğu (LBBB), pacemaker ritmi ve Wolff Parkinson White (WPW) sendromu gibi durumların varlığında egzersizle EKG testinin tanısal değeri yoktur. Ayrıca sol ventrikül hipertrofisi (sol VH), elektrolit dengesizliği, intraventriküler iletim anormallikleri ve digitalis kullanımı gibi durumların varlığında istirahat EKG'si anormal olanlarda yalancı pozitif sonuçlar daha sık görülmektedir. Kadınlarda da egzersizle EKG testinin duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür (140).

Egzersizle EKG testindeki bulguların yorumlanması, tanı için Bayes yaklaşımını gerektirir. Bu yaklaşımda belirli bir hasta için test sonrası hastalık olasılıklarının tahmininde, test öncesinde klinisyenin hastalık varlığına ilişkin tahmini ile tanısal testlerin sonuçları birlikte kullanılmaktadır. Test öncesindeki olasılık, hem incelenen topluluktaki hastalık prevalansından hem de o hastadaki klinik özelliklerden etkilenmektedir (141). Bu nedenle, bireysel düzeyde egzersiz testi sonuçları posterior ya da test sonrasındaki olasılığı belirlemek amacıyla kullanılmadan önce, koroner hastalığın saptanması için test öncesindeki olasılık yaş ve cinsiyetten etkilenmekte, ayrıca tek tek hastalardaki semptomların doğasına göre de değişme göstermektedir. Testin anlamlılık düzeyinin değerlendirilmesinde, yalnızca EKG değişiklikleri değil, işyükü, kalp hızındaki artma ve kan basıncı yanıtı, egzersizden sonraki kalp hızının normale dönüşü ve klinik koşullar da dikkate alınmalıdır (142). ST

değişikliklerinin kalp hızıyla ilişkili olarak değerlendirilmesinin, tanının güvenilirliğini iyileştirdiği ileri sürülmekle birlikte, (143) semptomatik hasta toplulukları için bu durum geçerli olmayabilir (144). Egzersiz testi yalnızca semptomların dikkatli bir klinik değerlendirmesi ve istirahat EKG'sini de içeren fizik muayeneden sonra yaptırılmalıdır. Ağır aort darlığı veya hipertrofik kardiyomiyopati bulunduğu bilinen hastalarda rutin şekilde egzersizle EKG testi yapılmamalıdır; ancak bu hastalıkların bulunduğu seçilmiş bazı hastalarda işlevsel kapasiteyi değerlendirmek amacıyla egzersiz testi çok dikkatli bir şekilde yapılabilir. Testi durdurma nedeni ve o sırada bulunan semptomlarla bunların şiddeti kaydedilmelidir. EKG değişiklikleri ve/veya semptomlar ortaya çıkana kadar geçen süre, toplam egzersiz süresi, kan basıncı ve kalp hızı yanıtı, EKG değişikliklerinin yaygınlığı ve şiddeti, egzersizden sonra EKG değişikliklerinin düzelme hızı ve kalp hızı da değerlendirilmelidir. Tekrarlanan egzersiz testlerinde karşılaştırmalar yapabilmek için, Borg ölçeği veya semptomları nicel olarak ölçen benzer bir yöntem kullanılabilir (145). Egzersiz testini sonlandırma nedenleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Bazı hastalarda egzersiz EKG'si kesin sonuca varılması için yeterli değildir; örneğin semptomlar veya iskemi ortaya çıkmadığı halde maksimum kalp hızının en az %85'ine erişilemezse, ortopedik nedenler veya kalp dışı başka nedenlerle egzersiz kısıtlanıyorsa veya EKG değişiklikleri tartışmalı nitelikteyse kesin bir sonuca varılamayabilir. Hastada test öncesi olasılık çok düşük (olasılık <%10) olmadıkça, kesin sonuca vardırmanın bir testten sonra alternatif bir invazif olmayan tanı testi gerçekleştirilmelidir. Ayrıca antiiskemik ilaçlar kullanan bir hastada 'normal' bulunan test, anlamlı koroner arter hastalığını dışlamaz (146). Tanısal amaçlarla test, antiiskemik ilaçlar kullanmayan hastalarda yapılmalıdır; öte yandan bu, her zaman mümkün veya güvenli olmayabilir. Egzersiz stres testi, anginanın tıbbi tedavi veya revaskülarizasyonla tedavi edilmesinden sonra tedavinin etkinliğini değerlendirmek için ya da semptomlar kontrol altına alındıktan sonra fiziksel egzersiz tavsiye etmek amacıyla da yararlı olabilir; ancak rutin periyodik egzersiz testlerinin hasta sonuçları üzerindeki etkisi formel olarak değerlendirilmemiştir.

Tablo 9. Egzersiz testinin sonlandırılma nedenleri

Egzersiz stres aşağıdaki nedenlerden biri için sonlandırılabilir:

1. Semptomların kısıtlanması, örneğin ağrı, halsizlik, nefes darlığı ve klodikasyon
2. Anlamlı ST değişikliğiyle birlikte ağrı gibi semptomların kombinasyonu
3. Aşağıda belirtilenler gibi güvenliğe ilişkin nedenler:
 1. Belirgin ST depresyonu ($>2\text{mm}$ ST çökmesi)
 2. $\geq 1\text{mm}$ ST yükselmesi
 3. Anlamlı aritmi
 4. Sistolik kan basıncında $>10\text{mmHg}$ kalıcı düşme
 5. Belirgin hipertansiyon (sistolik basınç $>250\text{mmHg}$ veya diyastolik basınç $>115\text{mmHg}$)
4. Mükemmel egzersiz toleransı olan, yorulmayan hastalarda testi yöneten hekimin kararına göre tahmin edilen kalp hızına ulaşılması da testi sonlandırma nedeni olabilir

2.3.5.1.3. Görüntülemeyle kombine stres testi

En yerleşik stresli görüntüleme teknikleri ekokardiyografi ve perfüzyon sintigrafisidir. Her ikisi de egzersiz stres testi veya farmakolojik stresle bir arada kullanılabilir ve bunların hem prognostik hem de tanısal değerlendirmelerdeki kullanımını değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Yeni stresle görüntüleme teknikleri arasında ayrıca stresle MR görüntüleme de yer almaktadır. Bu test lojistik nedenlerle egzersizle stres yerine farmakolojik stres kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

Stresle görüntüleme tekniklerinin, geleneksel egzersiz EKG testine göre obstrüktif koroner arter hastalığını saptamada daha üstün tanısal performansı (Tablo 10), iskemi alanlarının yerini ve miktarını belirleyebilme yeteneği, istirahat EKG'sinde anormallikler bulunduğu veya hasta egzersiz yapamadığında tanısal bilgiler sağlama yetisini de içeren birkaç avantajı söz konusudur. Daha önce perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter bypass greft (KABG) uygulanan hastalarda iskemi yerini belirleme yetisi daha üstün olduğundan, genellikle stresle

görüntüleme teknikleri yeğlenmektedir. Anjiyografik olarak doğrulanmış orta düzeyde koroner lezyonlar olan hastalarda, anatomik olarak uygun iskemi kanıtı, gelecekteki olaylara ilişkin tahmin etmenidir ve negatif stresle görüntüleme testi de kardiyak riski düşük, güvence verilebilecek hastaları belirlemek için kullanılabilir.

a) Ekokardiyografi ile egzersiz testi.

Egzersizle stres ekokardiyografisi, EKG ile “klasik” egzersiz testine alternatif olarak ve stres sırasında miyokard iskemisinin varlığı veya yerleşimi ve boyutlarını belirlemeye ek bir inceleme olarak geliştirilmiştir. En sık bisiklet ergometrisiyle olmak üzere, semptomlarla sınırlı bir egzersiz testi yapılmadan önce bir istirahat ekokardiyografisi yapılmalı, egzersizin her evresinde ve egzersiz doruğunda mümkün olan her anda da görüntü alınmalıdır. Bu, teknik açıdan zor olabilir (147). Anlamlı koroner arter hastalığını saptamak için bildirilen duyarlılık ve özgüllükler sırasıyla, %53-93 ve %70-100’dür. Metaanalize bağlı olarak, egzersiz ekokardiyografisinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla, %80-85 ve %84-86 olarak bildirilmektedir (148-151). Teknolojideki yeni ilerlemeler arasında, bölgesel duvar hareketi anormalliklerini saptamayı kolaylaştırmak üzere, kontrast maddesi kullanımıyla endokardiyal sınırın daha iyi belirlenmesi ve miyokard perfüzyonunu görüntülemek amacıyla enjektabl ilaçlar kullanılması yer almaktadır (152). Doku Doppler ve yüklenme (strain) hızı görüntülemelerindeki ilerlemeler daha da umut vericidir. Doku Doppler görüntülemesi, bölgesel miyokard hareketlerinin (hız) nicel olarak saptanmasına olanak tanırken, yüklenme ve yüklenme hızı görüntülemesi de bölgesel deformasyonu saptamaya olanak sağlar. Yüklenme, komşu bölgelerin hızları arasındaki fark, yüklenme hızı ise birim uzunluk başına olan farktır.

Doku Doppler görüntülemesi ve yüklenme hızı görüntülemesi, stres ekokardiyografisinin tanısal performansını iyileştirmiş (153), böylece ekokardiyografinin iskemik olaylar dizisinde iskemiye daha erken saptama yetisini de geliştirmiştir. Tekniklerin nicel doğası nedeniyle, uygulayıcılar arasındaki değişkenlik ve sonuçların yorumlanmasındaki öznellik de azalmaktadır. Sonuçta, doku doppler ve yüklenme hızı görüntülemelerinin iskemiye saptamada kullanılan güncel ekokardiyografi tekniklerini tamamlaması ve daha geniş kapsamlı klinik koşullarda stres ekokardiyografisinin doğruluk ve tekrarlanabilirliğini iyileştirmesi

beklenmektedir. Ayrıca doku doppler görüntülemesinin, stres ekokardiyografisinin prognostik kullanımını da iyileştirebileceğine ilişkin bazı kanıtlar bulunmaktadır (154).

b) Miyokard perfüzyon sintigrafisiyle egzersiz testi.

Ya bisiklet ergometrisi ya da yürüyen bantta uygulanan semptomla sınırlı bir egzersiz testiyle birlikte, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisinde (SPECT) en sık talyum-201 veya teknesyum-99m adlı radyofarmasötik maddeler kullanılır. Miyokard perfüzyonu sintigrafisi için ilk başlarda multipl görünümlü düzlemsel görüntüler kullanılmakla birlikte, lokalizasyon, nicelik saptama ve görüntü kalitesi açılarından daha üstün olan SPECT büyük oranda bunun yerini almıştır. SPECT perfüzyon sintigrafisi, görece bölgesel miyokardiyal kan akışını yansıtan, bölgesel radyoaktif madde tutulum görüntüleri oluşturmak için kullanılmaktadır. Bu teknikle, miyokard hipoperfüzyonunda stres sırasında radyoaktif madde tutulumu, istirahat sırasındaki tutulumdan daha azdır. Akciğer alanlarında miyokardiyal perfüzyon maddesi tutulumunun artmış olması, ağır ve yaygın koroner arter hastalığı olan hastaları gösterir. SPECT perfüzyonu, KAH varlığına ilişkin olarak egzersiz ekokardiyografisine göre daha duyarlı ve özgül bir tahmin olanağı sağlamaktadır. Hasta sevkine ilişkin yanlılık için düzeltme yapılmadığında, egzersizle sintigrafinin duyarlılığı genellikle %70-98 ve özgüllüğü de %40-90 olarak bildirilirken, metaanalizlere göre ortalama değerler %85-90 ve %70-75'tir (150, 151, 156, 157).

c) Görüntüleme teknikleriyle birlikte farmakolojik stres testleri.

İskeminin daha fizyolojik bir şekilde ortaya çıkarılması ve semptomların daha fizyolojik olarak değerlendirilebilmesi nedeniyle, mümkün olduğunda egzersizle görüntüleme yapılması yeğlenmekle birlikte, farmakolojik stres de kullanılabilir. Yeterince egzersiz yapamayan hastalarda perfüzyon sintigrafisi veya ekokardiyografiyle birlikte farmakolojik stres testleri yapılması endikedir ya da bu yaklaşım egzersiz testine alternatif olarak kullanılabilir. Bunun elde edilmesinde iki yaklaşım kullanılabilir: (i) miyokard oksijen tüketimini artıran ve fiziksel egzersizin etkisini taklit eden, artışı doz protokolünde dobutamin gibi kısa etkili bir semptomimetik ilaç infüzyonu (ii) ilaç verildiğinde perfüzyonu

artan, hastalık bulunmayan koroner arterlerin suladığı bölgelerle, perfüzyonun daha az arttığı ya da hatta azaldığı (hırsızlık fenomeni), hemodinamik açıdan anlamlı darlık olan koroner arterlerin suladığı bölgeler arasında bir zıtlık oluşturan, koroner vazodilatatör (örneğin adenozin ve dipiridamol) infüzyonu.

Genel olarak farmakolojik stres güvenlidir ve hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Vazodilatatör (adenozin veya dipiridamol) verilen hastaların o sırada antitrombositler olarak ya da başka amaçla dipiridamol kullanmadığından ve bu metabolizmayla etkileşime girebilen kafeinden testten önceki 12-24 saat içinde uzak durduğundan özellikle emin olunmalıdır. Adenozin astım hastalığı olanlarda bronkospazmı tetikleyebilmekle birlikte, bu tür vakalarda alternatif stresör olarak dobutamin kullanılabilir. Farmakolojik stres perfüzyon ve farmakolojik stres eko incelemelerinin tanısal performansı da, egzersiz görüntüleme tekniklerinininkiyle benzer düzeydedir. Dobutaminle stres ekokardiyografi ve vazodilatatör stresi için bildirilen duyarlılık ve özgüllük, sırasıyla %40-100 ve %62-100 ve %56-92 ve %87-100'dür (149, 150). Adenozinle SPECT incelemesinin koroner arter hastalığını saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü de %83-94 ve %64-90 aralığındadır (149). Genel olarak, ister egzersiz ister farmakolojik stres kullanılsın, stres ekokardiyografi ve stres perfüzyon sintigrafisi uygulamaları birbirine çok benzemektedir. Hangisinin kullanılacağı seçimi, büyük oranda yerel olanaklara ve uzmanlığa dayanmaktadır.

Stres ekokardiyografisinin stres perfüzyon sintigrafisine karşı avantajları arasında radyasyonsuz olmasının yanı sıra yüksek düzeyde özgüllük, kardiyak anatomi ve işlevin daha geniş değerlendirilmesi olasılığı, daha fazla erişilebilir olması ve düşük maliyet yer almaktadır. Ancak hastaların en az %5-10'unda yeterli bir eko penceresi bulunmamaktadır. Doku Doppler görüntülemesi gibi nicel ekokardiyografik tekniklerin geliştirilmesi, gözlemciler arası uyumun ve stres ekokardiyografisinin güvenilirliğinin artması yönünde atılmış bir adımdır.

Stresle görüntüleme tekniklerinin tanısal performans açısından egzersiz EKG'sinden üstün olduğunu destekleyen kanıtlar bulunmakla birlikte, gelen bütün hastalarda ilk seçenek olarak stresle görüntüleme testi uygulanmasının maliyeti önemli düzeydedir. Ancak stresle görüntülemenin, başta kadınlar gelmek üzere (157, 158), test öncesinde hastalık olasılığı düşük olan hastalarda, egzersiz testi kesin

sonuca varmayı sağlamadığında, revaskülarizasyon için lezyonların seçilmesinde ve revaskülarizasyondan sonra iskeminin değerlendirilmesinde önemli bir rolü de bulunmaktadır (158, 159).

Son olarak, stresle görüntüleme teknikleri iskeminin zaman içinde ve tedaviye yanıt olarak yerleşim ve boyutlarında görülen değişikliklerin doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayabilmekle birlikte, klinik durumda herhangi bir değişiklik olmaksızın düzenli aralıklarla rutin stresle görüntüleme yapılması tavsiye edilmemektedir.

d) Stresle kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

Dobutamin infüzyonuyla birlikte kardiyak manyetik rezonans (CMR) stres testi, iskeminin ortaya çıkardığı duvar hareketi anormallikleri veya perfüzyon anormalliklerini saptamak için kullanılabilir. Daha yüksek kaliteli görüntüleme nedeniyle, duvar hareketi anormalliklerini saptamanın, dobutaminle stres ekokardiyografisine eşdeğer olduğu gösterilmiştir (160). CMR perfüzyon incelemesi klinik uygulamaya sunulmak üzere geliştirilmekteyse de, sonuçlar şimdiden X-ışınlı koroner anjiyografi, pozitron emisyon tomografisi ve SPECT'ye göre iyidir.

e) İstirahatte ekokardiyografi

İstirahatte iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografisi, semptomların nedeni olabilecek kalp kapak hastalığı (163) ya da hipertrofik kardiyomiyopati (165) gibi başka hastalıkları dışlamak ya da saptamak ve ventriküler işlevi değerlendirmek için yararlıdır (149). Ekokardiyografi, klinik olarak üfürüm saptanan, hipertrofik kardiyomiyopatiye uyan öykü veya EKG değişiklikleri olan, önceden miyokard infarktüsü geçiren ve kalp yetersizliği semptomları ya da bulguları olan hastalarda yalnızca tanısal amaçla yararlıdır. Kardiyak manyetik rezonans da yapısal kardiyak anormallikleri tanımlamak ve ventrikül işlevini değerlendirmek için kullanılabilirse de, yönteme erişmenin zorluğu bu amaçlarla rutin kullanımı kısıtlamaktadır.

Doku Doppler görüntülemesi ve yüklenme hızı ölçümündeki yeni gelişmeler, diyastolik işlevi inceleme yetisini büyük oranda geliştirmekle birlikte (166, 167), tedavi ya da prognoz açılarından izole diyastolik disfonksiyonun klinik sonuçları

daha az kesinlik taşımaktadır. Anginalı hastalarda kardiyak yapıyı ve işlevi değerlendirmenin tanısal kazançları çoğunlukla özgül alt gruplarda yoğunlaşmakla birlikte, ventrikül işlevinin ölçümü risk katmanlandırmasında son derece önemlidir.

f) Ambulatuvar EKG izleme.

Ambulatuvar elektrokardiyografik (Holter) izleme, normal “günlük” aktiviteler sırasında miyokard iskemisi kanıtlarını ortaya çıkarabilmekle birlikte (168), kronik kararlı angina pektorisli hastalarda egzersiz testinin sağladığından daha fazla tanısal ya da prognostik bilgiyi nadiren temin etmektedir (169, 170). Ancak ambulatuvar izlemenin, vazospastik anginadan kuşkulanan hastalarda bir rolü söz konusu olabilir. Son olarak kararlı angina bulunan ve majör aritmilerden kuşkulanan hastalarda holter izleme aritmi tanısında önemli bir yöntemdir. Kronik kararlı angina olan hastaların değerlendirilmesi için tekrarlanan ambulatuvar EKG izleme tavsiye edilmemektedir.

2.3.5.2. Koroner Kalsifikasyon ve Koroner Anatomiye Değerlendirmek İçin İnvazif Olmayan Teknikler

2.3.5.2.1. Bilgisayarlı tomografi.

Elektron demeti bilgisayarlı tomografisi (EBCT) ve çok detektörlü veya çok kesitli BT'nin (ÇKBT) koroner kalsiyum varlığını saptama ve koroner kalsifikasyon nicel boyutlarını belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir. En sık kullanılan puan olan Agatston puanı (171), kalsifik plakların alanı ve yoğunluğuna dayanmaktadır. Özel yazılımla hesaplanmakta ve koroner kalsifikasyon miktarını saptamak için kullanılmaktadır. Topluma dayalı çalışmalarda koroner kalsifikasyonun saptanması, anlamlı koroner arter hastalığına ilişkin riskin daha yüksek olduğu hastaları belirleyebilmekle birlikte, kararlı angina olan hastalarda tanısal değerlendirme için rutin olarak koroner kalsifikasyon değerlendirilmesi tavsiye edilmemektedir (172, 173). EBCT ve MDCT için görüntü elde etme süreleri kısaltılmış ve çözünürlük geliştirilmiş, böylece intravenöz kontrast maddesi enjeksiyonuyla BT koroner anjiyografi yapılması mümkün olmuştur (174). Koroner arterlerin invazif olmayan yoldan görüntülenmesi için iki teknikten en çok umut vaadeden MDCT veya çok kesitli BT'dir. İlk çalışmalar arterlerin mükemmel şekilde tanımlanabildiğini, arter

duvarı ve plak özelliklerini inceleme olanağı bulunabileceğini düşündürmektedir. BT ile anjiyografinin koroner arter hastalığının saptanmasında duyarlılık ve (segmente özgü) özgüllüğü, 16 kesitli BT tarayıcılarıyla sırasıyla %95 ve %98 olarak bildirilmiştir (174). Bazı çalışmalarda 64 detektör kullanılarak, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %90-94 ve %95-97 olarak bildirilmekte, daha da önemlisi negatif tahmin değerinin %93-99 olduğu belirtilmektedir (175, 176). BT ile anjiyografi konusunda konservatif bir öneri, test öncesi hastalık olasılığı düşük (<%10) ve işlevsel testi (egzersiz EKG'si veya stres görüntülemesi) belirsiz sonuç veren hastalarda olacaktır.

2.3.5.2.2. Manyetik rezonansla arteriyografi.

Bilgisayarlı tomografi için olduğu gibi, manyetik rezonans teknolojisindeki gelişmeler, invazif olmayan kontrastlı MR koroner arteriyografi yapılmasına olanak sağlamıştır (163). Ancak günümüzde bu, yalnızca araştırma için değerli bir gereç olarak ele alınabilir ve kararlı anginanın tanıya yönelik değerlendirilmesinde klinik pratikte rutin şekilde kullanılması tavsiye edilmemektedir.

2.3.5.3 Koroner Anatomiye Değerlendirmede İnvazif Teknikler

2.3.5.3.1. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi genellikle belirli bir tanı konulması ve tedavi seçeneklerinin kesinleştirilmesi amacıyla yapılan bir dizi testin parçası olarak uygulanmaktadır. İnvazif olmayan testler, obstrüktif koroner arter hastalığı olasılığını kabul edilebilir bir kesinlik derecesinde gösterebilmekte ve uygun şekilde yapılan risk katmanlandırmasıyla daha ileri risk katmanlandırmasına yönelik koroner arteriyografi gereksinimini belirlemek için kullanılabilir. Ancak yeti kaybı veya başka ciddi eşzamanlı hastalıklar bulunduğu kontrendike olabilir veya kesinlik taşımayan sonuçlar verebilir. Resüsitasyonla geri dönen kardiyak arrest ya da yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiden sonra klinik kararlar verilmesinde koroner arter hastalığı bulunup bulunmadığına ilişkin kesin bir tanı olması yararlıdır (178, 179). Ayrıca, invazif olmayan testler, hem semptomatik hem de prognostik açıdan düşünülebilecek revaskülarizasyon için uygun olup olmamayı değerlendirememektedir.

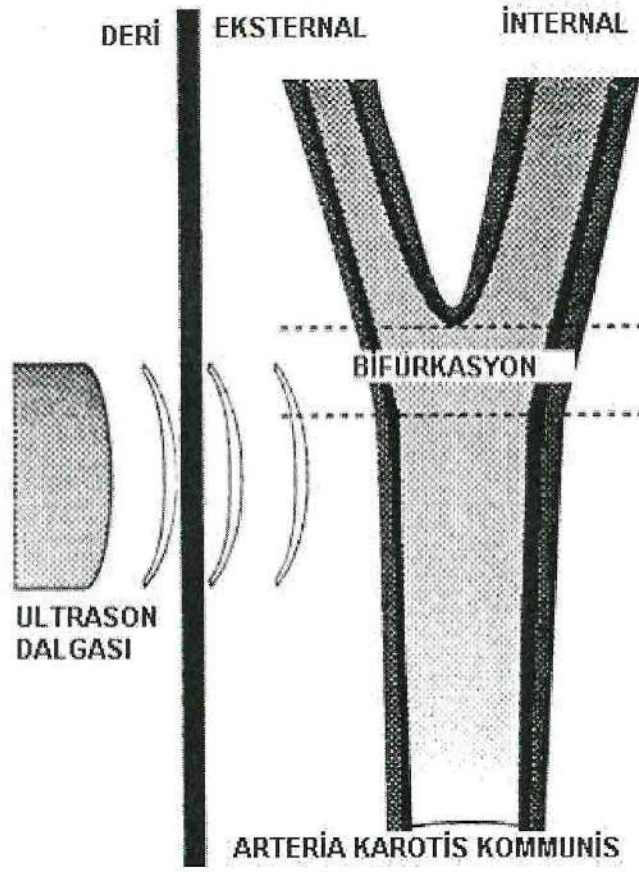
Koroner anjiyografi, kararlı angina olan hastalarda koroner lümen darlığı bulunup bulunmadığına ilişkin güvenilir bilgiler sağlayan, terapötik seçenekleri (tıbbi tedaviye veya miyokard revaskülarizasyonuna uygunluk) tanımlayan ve prognozu belirleyen bir inceleme olarak çok önemli bir yere sahiptir. Rutin tanıya yönelik kateterizasyonda birleşik majör komplikasyon oranı %1-2, birleşik ölüm, ME veya inme oranları ise %0.1-0.2'dir. Geleneksel koroner arteriyografi luminal tıkanma boyutlarını belirlemekle birlikte, intravasküler ultrason (IVUS) ya da intrakoroner fizyolojik ölçümler gibi başka invazif teknikler intrakoroner lezyonların daha eksiksiz bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. IVUS ya da koroner akış hızının ölçülmesi (koroner vazodilatatör yedeği) ya da intrakoroner arter basıncı (fraksiyonel akış yedeği), arteriyografide orta ağırlıkta lezyonlar belirlenen hastalarda tedaviye destek olmada ya da optimum perkütan girişimi kolaylaştırmada yardımcı olabilmekle birlikte, kararlı anginanın incelenmesinde rutin olarak gerekmemektedir.

Tablo-10 Kararlı angina tanı koyma amacıyla koroner anjiyografi kullanımına ilişkin tavsiyeler
Sınıf I
(1) Şiddetli kararlı angina (Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırması Sınıf 3 veya üzeri), özellikle semptomlar tıbbi tedaviye yeterli yanıt vermiyorsa, test öncesinde hastalık olasılığı yüksek olan hastalar (Kanıt düzeyi B) (2) Kardiyak arrest geçirip sağ kalanlar (Kanıt düzeyi B) (3) Ciddi ventriküler aritmiler bulunan hastalar (Kanıt düzeyi C) (4) Daha önce miyokard revaskülarizasyonu (PKG, KABG) uygulanan, erken olarak orta şiddette-şiddetli angina pectoris yinelemesi görülen hastalar (Kanıt düzeyi C)
Sınıf IIa
(1) İnvazif olmayan testlerde kesin tanıya yönelik bir sonuç alınamayan ya da değişik invazif olmayan yöntemlerle çelişen sonuçlar elde edilen, koroner arter hastalığı riski orta-yüksek düzeyde olan hastalar (Kanıt düzeyi C) (2) PKG'den sonra restenoz riski yüksek olan hastalar; PKG prognoz açısından önem taşıyan bir alana yapılmış olmalıdır (Kanıt düzeyi C)

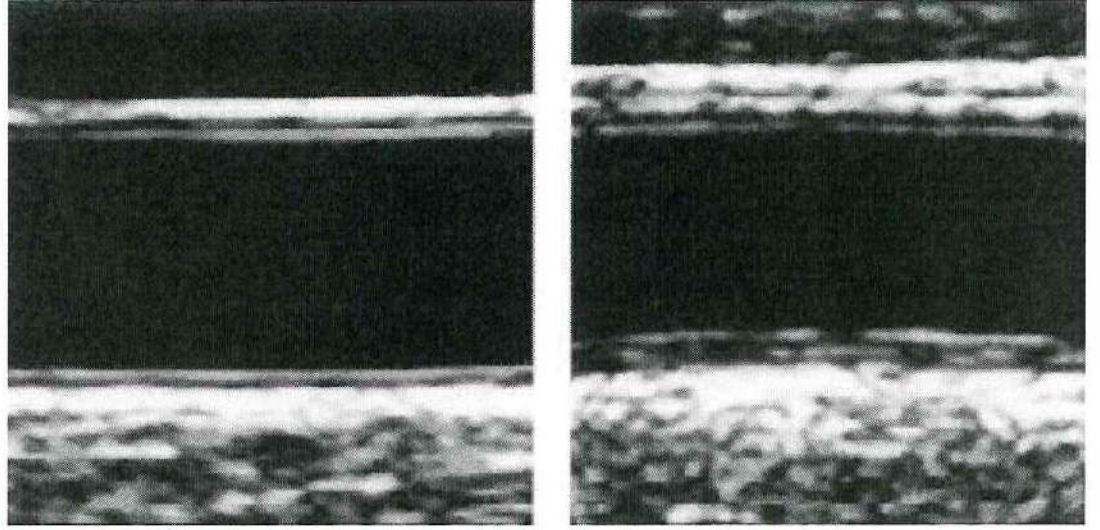
2.4 Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Yalnız arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiyografinin veya manyetik rezosans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar (180). B-Mode

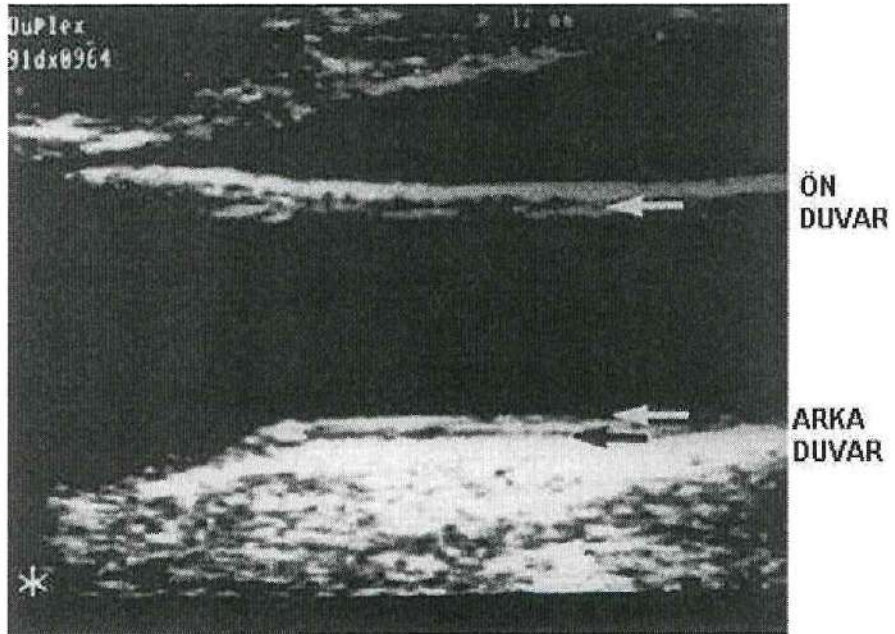
ultrasografi, invazif olmaması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yüklülüğünün incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. Karotis intima medianın toplam kalınlığının ölçümü (KIMK) en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır. Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir ve “gain” ayarı bağımlı değildir (181). Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin “gain” ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. KIMK’nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine “öncül sınır yöntemi” denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda IMK’nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (182). Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakalarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır (Şekil 5, 6, 7 ve 8; Tablo 11).



Şekil 5. İntime media kalınlığı ölçümünün şematik görüntüsü



Şekil 6. Solda normal karotis media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima media kalınlığı artmış karotis arter



Şekil 7. Ön ve arka duvarın ultrasonografik görünümü



Şekil 8. Karotis intima media kalınlığının ölçülmesi

Tablo 11. Arteriyel ultrasonografik morfoloji sınıflaması

SINIF	ULTRASONOGRAFİK MORFOLOJİ	SKOR*
I	Normal: Üç ultrasonografik tabaka (intima-media, adventisya ve periadventisya) tam olarak ayıt edilebiliyor. En az 3 cm'lik bölgede lümen-intima sınırında bozulma yok.	2
II	Intima-media granüslasyonu: İntima-media bölgesinde granüler ekojenite ve/veya artmış intima-media kalınlığı (>1 mm).	4
III	Hemodinamik bozukluk yaratmayan plak: Lokalize duvar kalınlaşması ve tüm ultrasonik tabakalarda yoğunluk artışı. İntima-media kalınlığı>2 mm.	6
IV	Stenotik plak: III gibi, fakat duplex taramada hemodinamik bozukluk yaratan plak, stenoz >50%.	8

*Hesaplanan skor tek bir artere aittir. Hastanın toplam skoru 4 arterin toplam skoruna aittir

Toplumda İMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01-0,03 mm'lik artma olmaktadır (183-188). Artmış karotis arter İMK bir çok kardiyovasküler risk faktörü olan yaş, diabetes mellitus, total kolesterol ve sigara ile ilişkilidir. Ayrıca KİMK, angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları

ve periferik arter hastalığı prevelansları ile yakından alakalıdır (188). Bu yakın ilişikiden dolayı KIMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

Bir çok çalışmada KIMK ölçümünde değişik ölçüm metodları kullanılmıştır. Çoğu çalışmada arka (uzak) duvarın IMK kullanılmış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda ön (yakın) duvarda ölçümlere katılmış ve ikisinin ortalaması alınmıştır (189-193). Ön (yakın) duvar IMK ölçümleri histolojik kalınlıkla %80 örtüşmektedir (181). Yapılan üç çalışmanın toplu incelemesinde (n=1947) ön (yakın) ve arka (uzak) duvar IMK ölçümleri arasında 0,02 mm farklılık bulunmuştur. (183, 184) Ön (yakın) duvarın IMK ölçümleri "gain" bağımlıdır, fakat ultarsonografi sistem ayarları standardize edildiğinde hata payı düşmektedir. IMK ile ilgili çalışmaların çoğunda kommon karotis arter (KKA) kullanılmıştır. İnternal karotis arter (İKA) ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanılmıştır (189, 190). KKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarlarının paralel seyrinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. İKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. İKA, KKA'e göre incelemesi daha zordur. Daha derinde yer alır ve tortüyözdür. Yalnız KKA'in aterosklerotik lezyonları, İKA'e göre daha geç ortaya çıkar. Bu yüzden İKA'nın da ölçümlerinin yapılması önemlidir.(136) Genel olarak kabul gören konsept toplam 12 yerde ölçüm yapılmasıdır: KKA, İKA, Karotid bifürkasyon. Bu üç lokalizasyonun her birinde ön (yakın) ve arka (uzak) duvar KIMK hem sağ hemde solda olmak üzere ölçümleri yapılmalıdır. Bu toplam 12 bölgeden ölçmenin, tek bir bölgeden ölçmeye göre koroner arter aterosklerozunu predikte etme değeri daha fazla bulunmuştur (191).

Karotis İMK araştıran çalışmalarda ilk başlarda karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmişlerdir. Fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi operatör bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştır. Şu anda kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir (186).

Karotis arter IMK ölçülmesinin, ateroskleroz ile ilgili bir çok çalışmada kullanılmasına rağmen, gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtmadığı hala tartışılmaktadır. Ultrasonografik olarak intima ile media ayrılamaz ve IMK olarak her

ikisinin toplam kalınlığı ölçülür. Aterosklerozun esas olarak intımayı etkilediği düşünöldüğönde, daha ayrıntılı incelemeye gerek vardır. Bots ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KKA İMK ile “ankle-brachial index” bakılan alt ekstremite arterlerinin aterosklerozu arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (195). Daha başka yapılan çalışmalarda da karotis arter İMK ile periferik arterlerin aterosklerozu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (196, 197). Ateroskleroz’un sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter aterosklerozu ile olması beklenmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalar prospektif veya kesitsel olarak yapılmış ve karotis arter İMK ile koroner kalp hastalığı bağlı morbidite ve mortalite araştırılmıştır (184, 185). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise anjiyografi ile tespit edilen koroner arter hastalığı ile karotis arter İMK arasındaki ilişki araştırıldı. Bu çalışmalarda, koroner arter hastalığının varlığı ile yokluğunun İMK ile arasındaki ilişki araştırılmış ve bazılarında anlamlı ilişki bulunmuştur.

3-MATERYAL VE METOD

Çalışma Grupları

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine Şubat 2013-Şubat 2014 tarihleri arasında başvuran, semptomlarına göre ve diagnostik testler sonrası koroner anjiyografi (KAG) planlanan, daha önce KOAH tanısı olan 108 hasta ve KOAH tanısı olmayan 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Daha önceden koroner revaskülarizasyon yapılmış, karotis cerrahisi uygulanmış veya serebrovasküler hastalık gecirmiş olan, atriyal fibrilasyonu olan, antiagregan ve statin tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

Çalışma Protokolü

Koroner anjiyografi öncesi bütün hastaların fizik muayeneleri, postero-antero akciğer grafileri, tam kan sayımları yapıldı. Rutin biyokimya incelemeleri Hitachi 747 otoanalizer cihazı ile yapıldı (Total kolesterol ve trigiserid değerleri de dahil). HDL kolesterol dextran sulfat magnezyum presipitasyonu sonrası ölçüldü. LDL kolesterol Friedewald metodu ile hesaplandı (217). Hastaların semptomları, ateroskleroz için risk faktörleri ve güncel medikal tedavileri belirlendi. Karotis arter ultrasonografisi koroner anjiyografi sonrasında aynı gün içinde yapıldı.

Ultrasonik Görüntüleme

Karotis arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, Vivid 7 Pro (Vingmed System Seven GE ultrasound, Horten, Norway) ultrasonografi cihazı ile 5-12 MHz lineer array transduser ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri koroner anjiyografi sonuçlarını bilmeyen tek bir operatör tarafından yapıldı. İntraobserver değişkenlik asgari düzeyde tutlmaya çalışıldı. Ultrasonografik görüntülemelerde elde görüntüler, dijital ortamda kaydedilerek yorumlandı. Ultrasonografi yapan operatöre koroner anjiyografi sonuçları bildirilmedi.

Karotis arter görüntüleme hasta supin pozisyonunda yatarken boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verilerek yapıldı. Sağ ve sol ana karotis arter, bifurkasyon ve

internal karotis arter ilk 2 cm'i olmak üzere 3 farklı noktadan ölçüm yapıldı ve yalnızca arka (uzak) duvarı değerlendirildi ve karotis intima-mediya kalınlığı (KİMK) ölçümleri yapıldı. KİMK ölçümleri B-Mod inceleme ile damar lümeni ekojenitesi ile media/adventisya ekojenitesi arası olarak tanımlanan mesafeden uzunlamasına incelemede yapıldı. Ortalama KİMK her iki karotis arterden üçer kez yapılan ölçümlerin ortalamasından hesaplandı (211).

Koroner Anjiyografi ile Değerlendirme

Bütün koroner anjiyografi işlemleri, femoral arter üzerinden standart Judkins yöntemi ile yapıldı. Sineanjiyografi ekipmanı olarak Siemens koroner anjiyografi cihazı (Artis Zee, Muenchen, Germany) kullanıldı. Butun koroner anjiyografiler DICOM formatında compact disklere kaydedildi ve daha sonra incelendi. Herhangi bir koroner arterde, anjiyografik olarak %25 ve üzeri darlık saptanması koroner arter hastalığı (KAH) olarak kabul edildi.

Solunum fonksiyon testleri

Göğüs hastalıkları kliniği tarafından kronik obstruktif akciğer hastalığı tanısı alan hastalara tanı doğrulama ve evreleme amacıyla spirometre cihazı (Jeager, Würzburg, Germany) ile solunum fonksiyon testi üç kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedildi. Bronkodilatasyon testinde ise hava haznesi ile 4 puff salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV1/ FVC (%), FEV1 (% , lt), FVC (% , lt) değerleri ölçüldü. GOLD 2006'ya (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) göre KOAH evrelendirmesi yapıldı. Buna göre bronkodilatör sonrası FEV1/FVC < % 70 olanların, FEV1'i >% 80 evre 1, FEV1 % 50-80 arasında ise evre 2, FEV1 % 50-30 arasında ise evre 3, FEV1<% 30 ise evre 4 KOAH olarak kabul edildi.

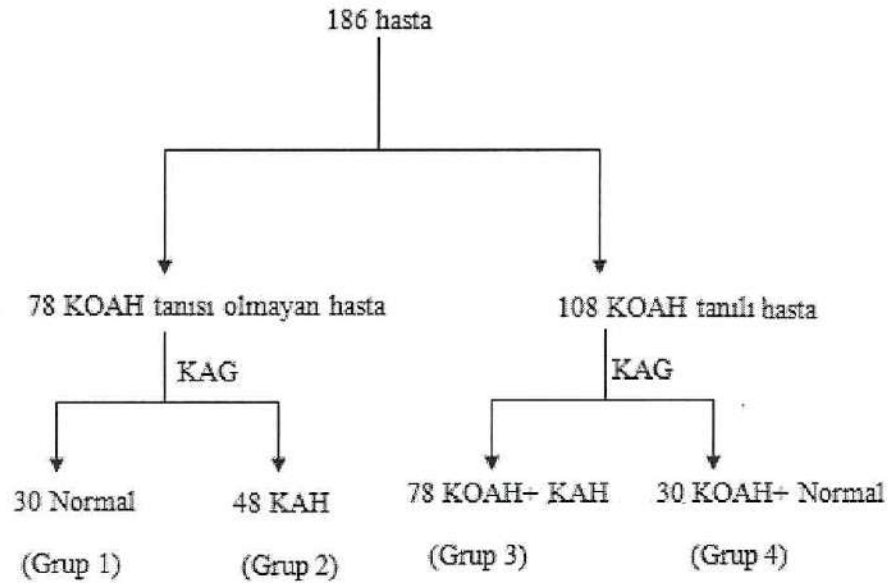
İstatistiksel Analiz

İstatiksel veriler Windows yazılımına uygun SPSS 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programıyla analize edildi. Sürekli sayısal (kantitatif) değerler ortalama ±

standart sapma (SS) ve kategorik (nominal) değerler yüzde (%) ile ifade edildi. Veri dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Annova testi parametrik, devamlı olmayan değişkenlerde daha ileri subanaliz yapabilmek için kullanıldı. Parametrik olmayan değişkenler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. Parametrelerin etkilenme dereceleri multivariate logistic regresyon analiz testiyle değerlendirildi. Karşılaştırmalarda 0,05 in altındaki P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR:

Çalışmaya alınan 186 hastanın 142'si erkekti (%76,3) ve yaş ortalaması 66.1 ± 9.1 yıl idi. Çalışmaya alınan 186 hastanın 108'i KOAH tanılıydı. 186 hastaya koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografi sonrası KOAH'lı olmayan 78 hastanın 30'unda normal koronerler (grup 1), 48'inde koroner arter hastalığı (grup 2) saptandı. KOAH tanısı konulan 108 hastanın 78'inde KAH (grup 3), 30'unda normal koronerler saptandı (grup 4). (Şekil-9)



Şekil 9. Hasta gruplarının dağılımı

KAH:Koroner arter hastalığı, KOAH:Kronik obstriktif akciğer hastalığı, KAG: Koroner anjiyografi

1. grupta erkek sayısı 23 (%76.7), ortalama yaş $67,7 \pm 9,9$; 2. grupta erkek sayısı 38 (%79.2), ortalama yaş $64,2 \pm 8,1$; 3. grupta erkek sayısı 58 (%74.4), ortalama yaş $66,6 \pm 9,4$; 4. grupta erkek sayısı 23 (%76.7), yaş 66.0 ± 7.1 olmak üzere dört grup arasında cinsiyet ve yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Grupların demografik verileri tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo-12 Hastaların gruplara göre demografik klinik ve biyokimyasal özellikleri

DEĞİŞKENLER	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=48)	Grup 3 (n=78)	Grup 4 (n=30)	P değeri
Yaş (yıl)	67.7±9.9	64.2±8.1	66.6±9.4	66.0±7.1	0.35
Erkek cinsiyet%(n)	76.7 (23)	79.2 (38)	74.4 (58)	76.7 (23)	0.82
Sigara (p/yıl): İçiyor Terk	11 (%36) 6 (%20)	34 (%70) α 7 (%14)	45 (%57) α 22 (%28)	15 (%50) α 7 (%23)	0.01
Sistolik KB mmHg	134.0±13.0	131.5±15.2	130.8±16.2	133.3±16.6	0.75
Diastolik KB mmHg	89.0±7.2	85.2±7.5	85.0±8.8	86.6±8.7	0.15
DM %(n)	50.0 (15)	31.2 (15)	43.6 (34)	46.6 (14)	0.21
Tkol (mg/dl)	182.1±28.9	195.3±41.6	195.3±38.1	193.6±44.3	0.42
LDL (mg/dl)	112.1±29.8	117.6±30.6 α	116.6±29.9 α	114.6±31.4	0.87
HDL (mg/dl)	30.9±7.7	40.1±10.8 α	42.0±11.8 α	43.0±10.9 α	0.001
Fev1 %	85.8±2.6	81.6±3.0	64.7±11.4 α β €	72.0±10.4 α β	<0.01
VKİ (kg/m ²)	26.5±2.7	26.9±3.9	27.5±4.0	27.2±3.6	0.56
B aganist(inh)	0	0	%89 (70)	%80 (24)	>0.05
Antikolinerjik (inh)	0	0	%56 (44)	%60 (18)	>0.05
Sterodi (inh)	0	0	%67 (53)	%63 (19)	>0.05
Statin	0	0	0	0	
Asetilsalisilic asit	0	0	0	0	
Klopidogrel	0	0	0	0	
Hb (g/dl)	13.01±1.05	14.13±1.35 α	14.51±1.3 α	14.8±1.26 α β	<0.001
Hct (%)	37.5±7.04	41.72±3.4 α	43.25±4.01 α	43.21±4.5 α	<0.001
BKH (x10 ^{9/L})	4.37±0.84	5.7±2.03 α	7.1±2.16 α β	7.5±2.11 α β	<0.005
Plt (x10 ^{9/L})	199±38.872	213.645±44.734	224.192±47.538 α	225.500±47.196 α	0.51
OTH (fL)	10.18±1.34	10.16±1.11	10.59±1.18 β	10.5±0.99	0.139
Neutrofil/lenfosit	1.4±0.39	1.92±1.17 α	2.21±1.49 α	2.01±0.89 α	0.036

DM: Diyabetes mellitus, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, Fev1: 1. Saniyedeki zorlu eksp.rasyon volümü, VKİ: Vücut kitle indeksi, Hb: Hemoglobin, Hct: Hemotocrit, BKH: Beyaz kan hücresi, Plt: Trombosit, OTH: Ortalama trombosit hacmi

α : 1. Gruba göre <0.05

β : 2. Gruba göre <0.05

Ω : 3. Gruba göre <0.05

ϵ : 4. Gruba göre <0.05

Vücut kitle indeksi, diyabetes mellitus, düşük dansiteli lipoprotein, total kolesterol, sistolik ve diastolik tansiyonda gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Yüksek dansiteli lipoproteinde gruplar arası anlamlı fark vardı ($p=0.001$), subgrup analizinde grup 2, 3 ve 4 arasında anlamlı fark olmayıp her üç grubun HDL düzeyleri grup 1'e göre anlamlı olarak yüksekti. LDL kolesterol subgrup analizinde grup 2 ve grup 3'te diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Sigara içenler grup 1 'de 11 kişi (%36), grup 2'de 34 kişi (%70), grup 3'de 45 kişi (%57), grup 4'te 15 kişi (%50) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Grupların subgrup analizlerinde grup 2,3,4'de kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan farklar vardı. Her üç grupta da grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı sigara içiciliği daha fazlaydı ($p<0.05$). KOAH tanısı konulan hastalara Fev1 diğer hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.01$). FEV1 Grup 3'de grup 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0.05$). Grup 3 ve 4 hastalarının medikal tedavilerinde anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hemoglobin (Hb) düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Beyaz kan hücresi (BKH) her üç grupta grup 1'e göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.005$). Grup 3 ve 4'te BKH sayısı grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Neutrofil lenfosit oranı grup 1'e göre anlamlı olarak diğer üç grupta yüksek bulunmuştur ($p=0.036$). Diğer üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların ekokardiyografik parametreler ve KİMK ölçümü Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo-13 Ekokardiyografik parametreler ve karotis intima mediya kalınlığı ölçümleri

DEĞİŞKENLER	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=48)	Grup 3 (n=78)	Grup 4 (n=30)	P değeri
LVEF (%)	59.8±8.8	55.8±10.9 €	52.7±10.7 α €	61.3±7.7	0.001
sPAB	22±4.1	20±3.2	44±8.8 α β €	36.9±6.8 α β	0.001
sTDI	0.13±0.1	0.13±0.02	0.12±0.2 α β	0.12±0.3	0.010
TAPSE (mm)	2.4±0.28	2.3±0.23	1.9±0.38 α β €	2.2±0.34 α β	<0.001
KİMK	1.0±0.1	1.39±0.24 α €	1.51±0.26 α β €	1.24±0.29 α	<0.001

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı, sTDI: sistolik triküspit anulus doku doppler velositesi, TAPSE: triküspit kapağın anüler planda ekskürsizyonu, KİMK: Karotis intima media kalınlığı

α: 1. Gruba göre <0.05

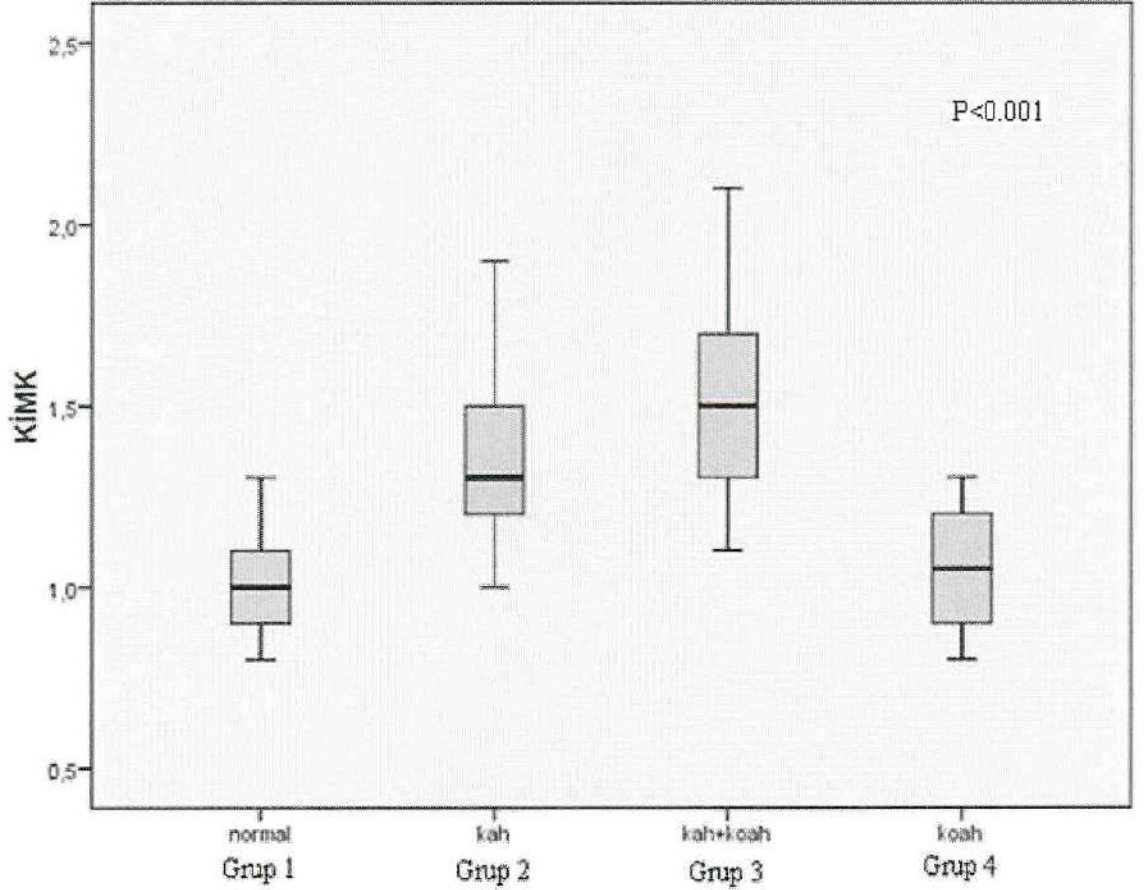
β :2. Gruba göre <0.05

Ω: 3. Gruba göre <0.05

€: 4. Gruba göre <0.05

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda gruplar arasında anlamlı fark olup grup 1’de LVEF 59.8±8.8, grup 2’de LVEF 55.8±10.9, grup 3’de LVEF 52.7±10.7, grup 4’de LVEF 61.3±7.7 olarak saptanmıştır (p=0.001). Yapılan subgrup analizlerde grup 2 hastalarında LVEF grup 4’e göre anlamlı olarak daha düşüktür (p<0.05). Grup 3’de LVEF istatistiksel anlamlı olarak grup 1 ve 4’den daha düşüktür (p<0.05). sPAB KOAH tanısı konulan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.001). Grup 3’te sPAB grup 4’e göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05). Sistolik triküspit anulus doku doppler velositesi (sTDI) grup 3’de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.01). Triküspit kapağın anüler planda egzürsizyonu (TAPSE) KOAH tanısı alan hastalarda anlamlı olarak düşüktü (p<0.001). Grup 3’de grup 4’e göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.050). Gruplar arasında KİMK açısından anlamlı fark vardı (p<0.001). Grup 2’de grup 1 ve 4’ e göre KİMK anlamlı olarak artmıştı (p<0.05). Grup 3’de KİMK diğer 3 gruba

göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup 1 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yol açmayan fark bulundu. Gruplara göre KİMK dağılımı şekil 10 'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Gruplara göre KİMK

Tablo 3'de gösterildiği üzere KİMK sPAB ile pozitif korele iken ($r=0.265$, $p<0.001$); TAPSE, FEV1, FEV1/FVC, ile negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r=-0.314$, $p<0.001$; $r=-0.319$, $p<0.001$; $r=-0.317$, $p<0.001$). Yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonrasında TAPSE KİMK ile anlamlı ilişki içerisinde bulundu ($RR=-2.18$, $p=0.030$). (Tablo 14)

Tablo-14 KİMK ile korelasyon analizi

KORELASYON ANALİZİ				
	sPAB	TAPSE	FEV1	FEV1/FVC
KİMK	r=0.265	r=-0,314	r=-0.319	r=-0.317
	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

KİMK: Karotis intima media kalınlığı, sPAB: Pulmoner arter sistolik basıncı, TAPSE: triküspit kapağın anüler planda ekskürsizyonu, FEV1: 1. Saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü, FEV1/FVC: Zorlu vital kapasitenin 1. Saniyedeki zorlu ekspirasyon volümüne oranı

5-TARTIŖMA

Çalışmamızda KOAH ve KAH olan hastalarda hem izole KAH, hem de izole KOAH olan hastalara göre KİMK daha yüksek saptanmıştır. KOAH'ı olan normal koronerli hastalarda, KOAH'ı olmayan normal koronerli hastalara göre KİMK artışı daha belirgindi.

Son yıllarda KOAH'ın akciğerlere sınırlı bir hastalık olmadığı, sistemik inflamasyon nedeniyle sistemik etkilerin olduğu bildirilmiştir (35). Sistemik etkiler ile KOAH arasındaki ilişki açık bir şekilde ortaya konmamıştır, ancak iki farklı görüş vardır. Birincisi, sistemik etkilerin KOAH'lı hastaların akciğerinde başlayan inflamasyonun sistemik yayılımının sonucu olduğu, ikincisi ise çoklu organ tutulumu ile seyreden sistemik inflamatuvar durumun akciğer komponentinin ise KOAH olduğudur (40). Mario Cazzola ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; KOAH'ın sistemik etkilerini incelemişler ve meydana gelen aterosklerozun patogenezinde inflamasyon, oksidatif stres ve hipoksiyi bulmuşlardır (218). 2008'de yayımlanan Kenji ve arkadaşlarının obstruktif uyku apne sendrom (OUAS)'lı hastalarda KİMK artışının'nın aterosklerozun erken bulgusu olup olmadığını ve inflamatuvar markerlarla ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında KİMK'nı etkileyen primer faktörün uykudaki hipoksi süresi olduğunu saptamışlardır.

Kronik obstriktif akciğer hastalığı ve koroner arter hastalığı sık görülen hastalıklardır. KOAH'lı hastalarda KAH sıklığı artmış olup prevelansı %2.4'den %10'a kadar değişmektedir (219). Hava akım kısıtlaması olan hastalarda kalp krizi nedeniyle ölüm riski önemli derecede yüksektir (45). Geniş populasyon çalışmalarında

ağır ve çok ağır KOAH'lılarda 2 kat daha yüksek kardiyovasküler hastalık, 1.6 kat daha fazla hipertansiyon ve daha fazla hastaneye yatış gözlenmiştir (32). Her iki hastalığın patolojisinin oluşmasında düşük dereceli sistemik inflamasyonun varlığı dikkat çekici bir durumdur. KOAH'daki sistemik inflamasyonun KOAH'lı hastalardaki KAH ve aterosklerozun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (48). Ateroskleroz gelişimi üzerine hipoksi ve inflamasyonun etkisi çalışmalarda incelenmiştir. Hipoksinin nükleer faktör B'nin aktivasyonu ile interlökin-6 (IL-6) üretimini arttırdığı ve bunun da karaciğerden CRP üretimini arttırabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (220). Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon intima media kalınlığı (İMK)'te artmadır (8). Bu hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir.

Kronik akciğer hastalığında efor dispnesi sık görülen bir semptom olup bu hastalarda koroner arter hastalığından ayırıcı tanıda kafa karışıklığına sebep olmaktadır ve ek değerlendirmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Eforlu elektrokardiyografi testinde hastaların yeterli egzersiz süresine ulaşamamaları nedeniyle inceleme çoğunlukla suboptimaldir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi KAH tanısında yaygın olarak kullanılan değerli bir tanı yöntemi olmasına rağmen, KOAH'lı hastaların efor dispnesine bağlı istenen egzersiz süresine ulaşamamaları ve kullanılan farmakolojik ajanların bronkokonstrüksiyon yapıcı etkisi nedeniyle yeteri kadar yararlanılamamaktadır. Bu nedenle ayırıcı tanıda tekrarlanabilir, kolay uygulanabilir ve maliyet etkin olan yeni tarama yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bu yüzden non-invazif yöntemlerle artışı tespit edilen KİMK , bir çok çalışmada KAH'ın varlığı veya yokluğunu öngörmüştür (10-12). Ayrıca KİMK KAH açısından

yüksek riskli bireyleri belirleyebilir (13). Bizde KOAH ve KAH'ı olan grupta KİMK ölçümelerini daha yüksek saptayarak koroner ateroskleroza predikte edebileceğini düşündük.

Eickhoff ve arkadaşları çalışmalarında stabil KOAH hastalarında sigara içen veya içmeyen sağlıklı kişilere göre daha yüksek KİMK'ler ölçmüşlerdir (221). Kim ve arkadaşları da yeni tanı alan ve tedavisine başlanmamış KOAH'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre KİMK'yi anlamlı yüksek olarak bulmuşlardır (222). Pür KOAH olan hastalarda KOAH'ı olmayan hastalara göre KİMK'i artmış olarak bulduk. Bu da KOAH'ta hipoksi ve inflamasyona ikincil KİMK artışını destekler niteliktedir.

KİMK'in artış mekanizmalarından biri olan sistemik enflamasyon belirteçleri çalışma grupları arasında karşılaştırılmıştır. Literatürde birçok çalışmada beyaz küre sayısı ve tiplerinin kardiyovasküler sonuçları tahmin etmede önemli birer inflamatuvar belirteç olduğu gösterilmiştir (212-214). ST yükselmeli miyokart enfarktüsü hastalarda nötrofil seviyelerindeki artışın, kısa dönem prognozu ve enfarktüs genişliği ile ilişkili olduğu; nötrofillerin akut miyokart hasarı sonucu gelişen inflamatuvar yanıtı aracılık ettikleri bildirilmiştir (215). Günümüzde NLR, hem akut inflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliği, hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir (216). Çalışmamızda grup 1'e göre diğer üç grupta nötrofil lenfosit oranı anlamlı olarak daha yüksekti, üç grup arasında yapılan subgrup analizde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Grup 1'e göre diğer üç grupta KİMK değerlerinin daha yüksek bulunması KOAH ve KAH'ta olan sistemik inflamasyonun sonucu olabilir. NLR'nin yine bu gruba göre diğer gruplarda daha yüksek olması bu bulguyu destekler niteliktedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve KAH'ı olan hastalarda sadece KAH olan hastalara göre KİMK değerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunması KOAH patogeneğinde rol oynayan ve KİMK artışından sorumlu diğer nedenlerden biri olan hipoksiye ikincil olabileceği düşünüldü, istatistiksel anlamlı olarak FEV1'in grup üçte en düşük değerde olması hipoksinin etkisinin bu grupta belirgin olduğunun göstergesi olup, TAPSE, sPAB ve sTDI yine bu grupta en düşük bulundu. Korelasyon analizinde KİMK ile sPAB pozitif; TAPSE, FEV1, FEV1/FVC ise negatif korele bulundu. Bu sonuçlar hipoksinin KİMK üzerine etkisini destekler nitelikteydi. Eickhoff ve arkadaşları KOAH'lı hastalarda KİMK artışıyla FEV1%'si arasında ters korelasyon saptamışlardır (221). 14 yıl süren yaklaşık 6000 hastanın izlendiği -Lung Health Study'de sigara içme öyküsü dahil edildiğinde bile kalp krizinden ölümlerde FEV1'in bağımsız belirleyici olduğu kabul edilmiştir (47). Çalışmamızda KİMK'in FEV1 ile negatif korele olduğu fakat yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonrasında KİMK'i gösteren bağımsız bir risk faktörü olmadığı, KİMK'i sadece TAPSE'nin ciddi bir şekilde etkilediği saptandı. TAPSE'nin KİMK ile bu ilişkisi hipoksi (FEV1) ile açıklanabilir. Azalan FEV1 neticesinde hipoksiye ve hipoksiye ikincil olarak meydana gelen sistemik infiltrasyon sonucunda KİMK artmıştır, hipoksiye ikincil artan pulmoner vasküler dirence bağlı ve oluşan sistemik infiltrasyon neticesinde sağ ventrikül fonksiyonları etkilenmiştir. sTDI anlamlı olarak en düşük KOAH ve KAH'ı olan hastalarda bulunmasına rağmen pür KAH'ı olan hastalarla karşılaştırıldığında bu fark anlamlı değerlere ulaşmadı. Anlamlılığa ulaşmamasının nedeni hasta örnekleme sayısının azlığına bağlanabileceği gibi sTDI'nın sadece seçilen myokardiyal bölgedeki hızların kantifikasyonunu sağlaması, epikardiyal ya da endokardiyal bölgelerdeki hızları belirleyememesi ve bazı

hastalarda miyokart dokusuna işaretleyicinin (sampling cursor) paralel düşmesindeki zorluklar gibi limitasyonlara da bağlanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Hasta sayısının azlığı çalışmamızda en büyük kısıtlılığdır. Bir diğer kısıtlılık ise çalışma grupları arasında LVEF’de farklılıktır. Yapılan subgrup analizinde en yüksek LVEF grup 4’te tanımlanmış olup KAH’ı olan gruplarda (grup 2 ve 3) LVEF açısından anlamlı farkı bulunmamaktadır.

6-SONUÇ:

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda KİMK'nın arttığı, KOAH ve KAH birlikteliği olan hastalarda bu artışın sadece KAH olan hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların ışığında koroner arter hastalığı için risk faktörleri taşıyan KOAH tanılı hastalarda, invazif olmayan test uygulama zorluğu olan hastalarda karotis doppler ultrason'un koroner arter hastalığı tanısı koymada prediktif değeri olduğunu düşünmekteyiz.

7-KAYNAKLAR:

- 1-Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2006.
- 2-Mannino DM, Watt G, Hole D. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:627-43.
- 3-Agusti A. Thomas A Neff lecture: chronic obstructive pulmonary disease.a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:478-81.
- 4- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004; 59:574-580.
- 5-Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-1214.
- 6-Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-339.
- 7-Suzan D.J.M.K; Ale A; Maarten S. L et all. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements *Stroke*. 1997; 28:665-671.
- 8-Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-1375.
- 9-Megnien JL, Sene V, Jeannin S, et al. Coronary calcification and its relation to extracoronary atherosclerosis in asymptomatic hypercholesterolemic men. *Circulation*. 1992;85:1799-1807.
- 10-Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhard et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg). *Klin Wochenschr*. 1988;66:58-65.
- 11-Craven TE, Ryu JE, Espeland MA .Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case control study. *Circulation*. 1990;82:1230-1242

- 12-**Bruckert E, Giral P, Salloum J, et al. Carotid stenosis is a powerful predictor of a positive exercise electrocardiogram in a large hyperlipidemic population. *Atherosclerosis*. 1992;92:105-114.
- 13-**Nishino M, Sueyoshi K, Yasuno M, et al. Risk factors for carotid atherosclerosis and silent cerebral infarction in patients with coronary heart disease. *Angiology*. 1993;44:432-440.
- 14-**Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev*. 1998;20:157-172.
- 15-**Cilli A, Uslu A, O.u. C, Ozdemir T. KOAH'da komorbiditenin prognoza etkisi. *Tuberk Toraks* 2004; 52; 1:52-55.
- 16-**Talamo C, de Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Pertuze J, Moreno D. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007; 131:60-67.
- 17-**Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, Aldington S, Muellerova H, Beasley R. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* 2007; 30:232-239.
- 18-**Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741.50.
- 19-**Baykal Y. Kronik obstruktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tuberkuloz ve Toraks* 1976; 24:3-18.
- 20-**Kocabaş A, Hancıoğlu A, Turkyılmaz S, Unalan T, Umut S, Cakır B, Vollmer W, Buist S. Prevalence COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3 (Abstract Issue):A543.
- 21-**Kocabaş A. KOAH Epidemiyolojisi ve Risk Faktorleri. Bilgic H, Karada. M, Umut S, Erdinc E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, 6, Bursa: Galenos Yayıncılık 2008; 10-22.
- 22-**Yıldırım, N. KOAH Patogenezi. Bilgic H, Karada. M,Umut S,Erdinc E.Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, 6, Bursa: Galenos Yayıncılık 2008: 36-52.

- 23-**Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007; 4: 522-525.
- 24-**Noguero A, Sala E, Pons A. Expression of adhesion molecules during apoptosis of circulating neutrophils in COPD. *Chest* 2004;125:1837-42.
- 25-**Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzales G. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with COPD. *Am J Resp Cri Care Med* 2000; 161:32-5.
- 26-**De Godoy Donahoe M, Calhoun WJ. Elevated TNF- α production by peripheral monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Resp Cri Care Med* 1996; 153:633-7.
- 27-**Don D. Sin, MD, MPH; S.F. Paul Man, MD. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation* 2003; 107:1514-1519.
- 28-**Baraldo S, Bazzan E, Zanin ME, Turato G, Garbisa S, Maestrelli P, Papi A, Miniati M, Fabbri LM, Zuin R. Matrix metalloproteinase-2 protein in pulmonary periphery is related to COPD progression. *Chest* 2007; 132:1733-1740.
- 29-**Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 962-269.
- 30-**Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204-212.
- 31-**Barnes P.J,B.R. Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:1165-1185.
- 32-**M Fabbri L, F Rabe K. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370:797-99.
- 33-**Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity . a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; 7: 70.

- 34-Charlson M, Charlson RE, Briggs W, Hollenberg J. Can disease management target patients most likely to generate high costs? The impact of comorbidity. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 464-469
- 35-Epping-Jordan JE, Galea G, Tukuitonga C, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: taking stepwise action. *Lancet* 2005; 366:1667-1671.
- 36-Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294:716-724.
- 37-Soriano J.B, Visick G.T, Payvandi N, Hansell A L. Patterns of Comorbidities in Newly Diagnosed COPD and Asthma in Primary Care. *Chest* 2005;128:2099-2107.
- 38-Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, Fabbri L M, Clini E M. Role of Comorbidities in a Cohort of COPD Patients Undergoing Pulmonary Rehabilitation. *Thorax* 2008; 63:487-492.
- 39-Watz H, Waschki B, Boehme C. Extrapulmonary Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Physical Activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:743-751.
- 40-Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245-1257.
- 41-Braunwald E, Mark DB, Jones RH. Unstable Angina: Diagnosis and Management. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research, 1994; 155: 1150-1260.
- 42-Onat A. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı TEKHARF Çalışması 2009; 2:19-26.
- 43-Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127:1952-1959.
- 44-Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:233-239.
- 45-Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008; 5: 133-138.

- 46-Yan ZQ, Hansson GK. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis. *Immunol Rev* 2007; 219:187-203.
- 47-Rautaharju PM, Warren JV, Jain U, Wolf HK, Nielsen CL. Cardiac infarction injury score: an electrocardiographic coding scheme for ischemic heart disease. *Circulation* 1981; 64:249-256.
- 48-ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology and Circulation* 2005; 71-0328.
- 49-Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289(2):194-202.
- 50-Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, Cushman M, Polak J, Gardin JM, Gersh BJ, Aurigemma GP, Manolio TA. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; 137(8):631-9.
- 51-Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 706-711.
- 52-Jemtel T HL, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:171-80.
- 53-Melek M, Esen O, Esen OM, Barutcu I, Fidan F, Onrat E, Kaya D. Tissue Doppler evaluation of tricuspid annulus for estimation of pulmonary artery pressure in patients with COPD. *COPD* 2006; 184:121-131
- 54-Thabut G, Dauriat G, Stern JB. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127:1531-1536.

- 55-**Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30:914-921.
- 56-**Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371-1385.
- 57-**Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:189-194.
- 58-**Rich, S. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, Evian, France, September 6-10, 1998, The World Health Organization.
- 59-**Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2005; 33:537-544.
- 60-**Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:744-750.
- 61-**Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278
- 62-**Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281:634-639.
- 63-**Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 2001; 14:798-803.
- 64-**Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439.

- 65-**Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo- controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352:1347-1351.
- 66-**Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises (Part I. Aging arteries: a set up for vascular disease). *Circulation* 2003;107:139-146.
- 67-**Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113:657-663.
- 68-**Pitsavos C, Toutouzas K, Dernellis J, Skoumbourdis E, Stefanadis C, Toutouzas P. Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *American Heart J* 1998;135:604-8.
- 69-**Sabit R, Bolton CE, Edwards PH. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1259-1265
- 70-**McAllister DA, Maclay JD, Mills NL. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1208-1214.
- 71-**Mills NL, Miller JJ, Anand A. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2008; 63:306-311.
- 72-**Oto A, Tokgözoğlu L, İlkay E, Aytemir K. Akut Koroner Sendrom, Ankara, Erkem yayınevi 2009; 2-16.
- 73-**Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:667-71.
- 74-**Lipky P. Molecular basis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
- 75-**Lipky P, Braunwald E. Braunwald's heart disease: Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia Pa; Edinburgh: Saunders Elsevier 2008 52, 878-92

- 76-**Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from committee on Vascular lesions of atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85:391-405.
- 77-**TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editör). Ohan Matb. Ltd. istanbul, 2000.
- 78-**He J, Vupputuri S, Allen K, et al: Acute effects of passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1998;340:920-22.
- 79-**Critchly JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97.
- 80-**Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta analysis of outcome trials. *Lancet* 2000 355:866-71.
- 81-**Vassan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N J Med* 2001 345:1291-96
- 82-**Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA. Pravastatin OR atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Am J Cardiol* 2004 Apr 1;89:860-1.
- 83-**Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004 Jan 15;93:154-8.
- 84-**Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- 85-**Turhan H, Yasar AS, Basar N, Bicer A, Erbay AR, Yetkin E. High prevalence of metabolic syndrome among young women with premature coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 2005;16:37-40.
- 86-**Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904

- 87-**Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, et al: Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Heart Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 73:613, 2001.
- 88-**Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, et al: Elevated homocysteine levels are associated with ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1217-23.
- 89-**Conen D, Ridker PM. Clinical significance of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease. *Biomark Med* 2007 Aug;1:229-41.
- 90-**Margaglione M, Cappuci G, Colazzio D, et al: Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population: Relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 1998;80:805-808.
- 91-**Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ: A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study, *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1347-50
- 92-**Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type-2 diabetes: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2000;51:1131-7.
- 93-**Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al: Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001; 98:2980-7
- 94-**Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoprotein(a) and coronary heart disease: Metaanalysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-86.
- 95-**Votesch B, Jin RC, Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency and atherothrombosis. *Histochem Cell Biol*. 2004;122:353-67.
- 96-**Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002;91:281-91.
- 97-**Vink A, Schoneveld AH, van der Meer JJ, et al. In vivo evidence for a role of toll-like receptor 4 in the development of intimal lesions. *Circulation* 2002;106:1985-90.
- 98-**Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, et al. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2000; 102:1186-91.

- 99**-Lee WS, Jain MK, Arkonac BM, et al. Thy-1, a novel marker for angiogenesis upregulated by inflammatory cytokines. *Circ Res* 1998;82:845-51.
- 100**-Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late sign of symptomatic atherosclerosis. *Circulation* 2004;110:2843-50.
- 101**-Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications of plaque vulnerability. *Circulation* 2001;104:249-52.
- 102**-Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995 Sep 1;92:1355-74.
- 103**-Canto CG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000;283:3223-9.
- 104**-Pohl T, Seiler C, Billenger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1872-8.
- 105**-Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden cardiac death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
- 106**-Ambrose JA, Tanenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
- 107**-Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease. *Circulation* 1988;78:1157-66.
- 108**-Worthley SG, Osende JI, Helft G, et al. Coronary artery disease: pathogenesis and acute coronary syndromes. *Mt Sinai J Med* 2001;68:167-81.

- 109-Kaartinen M, Penttila A, Kovanen PT. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation* 1994;90:1669-78.
- 110-Toschi V, Gallo R, Lettino M, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997;95:594-9.
- 111-Moreno PR, Bernardi VH, Lopez CJ, et al. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina. *Circulation* 1996;94:3090-7.
- 112-Willerson JT, Golino P, Eidt J et al. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989;80:198-205.
- 113-Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29: 154-163.
- 114-Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993;88:2548-2555.
- 115-Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340: 1421-1425.
- 116-Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:104-112.
- 117-Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
- 118-Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium

antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816.

119-Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Cham-berlain DA. 7 year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161–1170.

120-Brunelli C, Cristofani R, L'Abbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD1). *Eur Heart J* 1989;10:292–303.

121-Diamond AG. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574–575.

122-Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–523.

123-Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989;64:651–654.

124-Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:333–341.

125-Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106:43–49.

126-Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245–1250.

127-Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. The metabolic syndrome and risk of

major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136–141.

128-Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638–1643.

129-Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2004;58:614–618.

130-Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462–466.

131-Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283–294.

132-Pearson AT. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105:886–892.

133-Bogaty PBJ, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, Dagenais GR. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischaemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005;165:221–226.

134-Kragelund CGB, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *NEJM* 2005;352:666–675.

135-Andreotti F, Becker FC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005;111:1855–1863.

136-Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87–98.

137-Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660–666.

- 138-Gibson SR. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991;6:536–546.
- 139-Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592–1597.
- 140-Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P, Bourassa MG. Non-invasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:8–16.
- 141-Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350–1358.
- 142-Lauer SM. Exercise electrocardiogram testing and prognosis. Novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin* 2001;19:401–414.
- 143-Elamin MS, Boyle R, Kardash MM, Smith DR, Stoker JB, Whitaker W, Mary DA, Linden RJ. Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J* 1982;48:311–320.
- 144-Yamada H, Do D, Morise A, Atwood JE, Froelicher V. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:457–481.
- 145-Borg G, Holmgren A, Lindblad I. Quantitative evaluation of chest pain. *Acta Med Scand Suppl* 1981;644:43–45.
- 146-ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993;14:969–988.
- 147-Davidavicius G, Kowalski M, Williams RI, D’Hooge J, Di Salvo G, Pierre-Justin G, Claus P, Rademakers F, Herregods MC, Fraser AG, Pierard LA, Bijmens B, Sutherland GR. Can regional strain and strain rate measurement be performed during both dobutamine and exercise echocardiography, and do regional deformation responses differ with

different forms of stress testing? *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:299–308.

148-Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD, Lewis RP, Pearlman AS, Philbrick JT, Shah PM, Williams RG, Ritchie JL, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Gibbons RJ, O'Rourke RA, Ryan TJ. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:862–879.

149-Marwick HT. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998;9:411–426.

150-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.

151-Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789–800.

152-Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H, Kuecherer H. Usefulness of realtime myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *J Am J Cardiol* 2004;94:1225–1231.

153-Madler CF, Payne N, Wilkenshoff U, Cohen A, Derumeaux GA, Pierard LA, Engvall J, Brodin LA, Sutherland GR, Fraser AG. Non-invasive diagnosis

of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. *Eur Heart J* 2003;24:1584–1594.

154-Marwick TH, Case C, Leano R, Short L, Baglin T, Cain P, Garrahy P. Use of tissue Doppler imaging to facilitate the prediction of events in patients with abnormal left ventricular function by dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 2004;93:142–146.

155-Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:521–547.

156-Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, Kelion AD, Al-Mohammad A, Prvulovich EM, Shaw LJ, Tweddel AC. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2004;31:261–291.

157-Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, Travin MI, Borges-Neto S, Berman DS, Miller DD. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med* 1999;106:172–178.

158-Shaw LJ, Hachamovitch R, Redberg RF. Current evidence on diagnostic testing in women with suspected coronary artery disease: choosing the appropriate test. *Cardiol Rev* 2000;8:65–74.

159-Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Valkema R, Geleijnse ML, Kasprzak JD, Liqui-Lung AF, Cornel JH, Roelandt JR. Dobutamineatropine stress myocardial perfusion SPECT imaging in the diagnosis of graft stenosis after coronary artery bypass grafting. *J Nucl Cardiol* 1998;5:491–497.

160-Shapira I, Heller I, Kornizky Y, Topilsky M, Isakov A. The value of

- stress thallium-201 single photon emission CT imaging as a predictor of outcome and long-term prognosis after CABG. *J Med* 2001; 32:271–282.
- 161**-Nagel EL, Bocksch HB, Klein W, Vogel C, Frantz U, Ellmer E, Dreysse A, Fleck S. Noninvasive diagnosis of ischemia induced wall motion abnormalities with the use of high dose dobutamine stress MRI. Comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;99:763–770.
- 162**-Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004;25:1940–1965.
- 163**-Xu M, McHaffie DJ. Nonspecific systolic murmurs: an audit of the clinical value of echocardiography. *N Z Med J* 1993;106:54–56.
- 164**-Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128–130.
- 165**-Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2005;91:681–695.
- 166**-Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1334–1342.
- 167**-Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, Costantini L, Sealey BJ, Fallen EF, Tomlinson CW, Gent M. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;334:65–70.
- 168**-Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263–1277.
- 169**-Mulcahy D, Knight C, Patel D, Curzen N, Cunningham D, Wright C, Clarke D, Purcell H, Sutton G, Fox K. Detection of ambulatory ischaemia is not of practical clinical value in the routine management of patients with stable angina. A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 1995;16:317–324.
- 170**-Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr,

Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.

171-O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326–340.

172-Daly C, Saravanan P, Fox K. Is calcium the clue? *Eur Heart J* 2002;23:1562–1565.

173-Feyter PJ, Nieman K. Noninvasive multi-slice computed tomography coronary angiography: an emerging clinical modality. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1238–1240.

174-Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R, Ludwig B, Kroschel U, Jahnke N, Haerer W, Brambs HJ, Aschoff AJ. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005;293:2471–2478.

175-Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of no- invasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552–557.

176-Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;26:1482–1487.

177-Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629–1633.

178-Borger van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Bootsma M, van Erven L, van der Wall EE, Schalij MJ. Impact of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting on outcome after nonfatal cardiac arrest outside the hospital. *Am J Cardiol* 2003;91:785–789.

179-Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of

the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:75–83.

180-Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74:1399-1406.

181-Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:482-486.

182-Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med*. 1989; 86:33-36.

183-Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med*. 1994; 236:575-580.

184-Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis*. 1990;81:33-40.

185-Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol*. 1995; 75:455-459.

186-Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med*. 1994; 236:551-553.

187-Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J*. 1994; 72:501-503.

188-Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994; 236:567-573.

189-Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. High resolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging*. 1991;1:168-172.

190-Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, Owens B. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the

Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging*. 1991; 1:68-73.

191-Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, Bond MG, Furberg CD. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis: the Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke*. 1992; 23:1062-1068.

192-Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation*. 1993; 88:20-28.

193-Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14:1075-1079.

194-Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation*. 1971; 43:711-724.

195-Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Associations of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation*. 1995;92:1141-1147

196-Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1885-1891.

197-Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med*. 1994;236:561-566.

198-Joensuu T, Salonen R, Winblad I, Korpela H, Salonen JT. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:79-84.

199-Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg). *Klin Wochenschr*. 1988;66:58-65.

200-Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:567-573.

- 201-**Nishiyama K, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ehara N, Taniguchi R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease-an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2010; 143: 178-183.
- 202-**American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 172. pp. 625-630, 2005. Kenji Minoguchi, Takuya Yokoe, Toshiyuki Tazaki. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea.
- 203-**Trends in Pharmacological sciences volume 28, issue 10, october 2007, pages 544-550.
- 204-**Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okomato Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima- media thickness. *Sleep* .2004 Feb 1;27:129-33.
- 205-**Higgins MV, Thonu T. Incidence, prevalence and mortality intra and inter country differences. In: Hensloy MJ, Sounders NA (eds). *Clinical epidemiology of COPD*. New York: Marcel Dekker Inc, 1989; 23-9.
- 206-**Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1211-8.
- 207-**Kim SJ, Yoon DW, Lee EJ, Hur GY, Jung KH, Lee SY, et al. Carotid atherosclerosis in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 1265-70.
- 208-**Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-43.
- 209-**Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532-6.
- 210-**Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.

- 211-**Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001; 32: 830-5
- 212-**Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart* 2003;89:1200-4
- 213-**Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutro phils, lymphocytes, and monocytes, cause specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005;15:266-71.
- 214-**Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-43.
- 215-**Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532-6.
- 216-**Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.
- 217-**Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifugate. *Clin Chem*, 1972; 18: 499.
- 218-**Trends in Pharmacological sciences volume 28, issue 10, october 2007, pages 544-550.
- 219-**Nishiyama K, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ehara N, Taniguchi R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease-an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2010; 143: 178-183.
- 220-**Kenji Minoguchi, Takuya Yokoe, Toshiyuki Tazaki. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive

Sleep Apnea. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 172. pp. 625-630, 2005.

221-Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 1211-8.

222-Kim SJ, Yoon DW, Lee EJ, Hur GY, Jung KH, Lee SY, et al. Carotid atherosclerosis in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis 2011; 15: 1265-70.