

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

**HİPERTANSİYON HASTALARINDA ÇOK KESİTLİ
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİK ANJİYOĞRAFI İLE
KORONER ARTER HASTALIĞI PREVALANSI VE PLAK
MORFOLOJİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. Y. SİNAN AYDIN

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ELİF EROĞLU BÜYÜKÖNER

İSTANBUL

2011

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

DR. Y. SİNAN AYDIN

2011

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında danışmanlığımı yapan, bilimsel araştırma ve çalışmalarına yön veren Sayın Doç. Dr. Elif EROĞLU BÜYÜKÖNER'e, asistanlık süresi içinde bilgi ve deneyimlerini paylaşarak eğitimime büyük katkı sağlayan Sayın Prof Dr. Muzaffer DEĞERTEKİN'e, birlikte çalışmaktan keyif aldığım Doç. Dr. Fatih Bayrak'a, Yard. Doç. Dr. Olcay ÖZVEREN'e, asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve hastane personeline teşekkür ederim.

Varlıklarıyla her zaman yanımda hissettiğim, sevgilerini ve yardımlarını benden esirgemeyen sevgili eşim ve aileme şükranlarımı sunarım.

DR. Y. SİNAN AYDIN

2011

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER / RESİMLER LİSTESİ.....	VI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hipertansiyon.....	2
2.2. Ateroskleroz.....	12
2.3. Koroner arterler.....	19
2.4. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	44
6. KAYNAKLAR.....	45

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1 : Kan basıncı düzeylerinin tanımları ve sınıflandırılması.....	3
Tablo 2.2 : Kardiyovasküler riskin 4 kategoride sınıflandırılması	4
Tablo 2.3 : Koroner arter hastalığı risk faktörleri	18
Tablo 2.4: Koroner arterlerin segmenter sınıflandırılması	21
Tablo 2.5 : Koroner arter lezyonlarının kalsifikasyon ve uzunluklarına göre sınıflandırılması....	26
Tablo 2.6 : Koroner darlık derecesi ile akut koroner sendrom arasındaki ilişki.....	28
Tablo 4.1 : Hipertansiyon ve kontrol gruplarının demografik ve kardiyovasküler risk faktörlerine göre dağılımı	34
Tablo 4.2 : Koroner arter hastalığının klinik belirleyicilerinin çok değişkenli analizi.....	40

ŞEKİLLER / RESİMLER LİSTESİ

- Şekil 2.1** : Türkiyede Hipertansiyonun prevalansı, farkındalığı, tedavi ve kontrol oranları.....6
- Şekil 2.2** : TEKHARF 2005/2006 taramasında belirlenen koroner arter hastalığının dağılımı ...13
- Şekil 2.3** : Aterosklerotik plağın progresyonundaki aşamalar17
- Şekil 4.1** : Hipertansiyon ve kontrol gruplarındaki koroner arter hastalığının prevalansı.....35
- Şekil 4.2** : Hipertansiyon ve kontrol gruplarının Agatston skoruna göre dağılımı.....37
- Şekil 4.3** : Hipertansiyon grubunda eşlik eden risk faktörlerine göre koroner arter hastalığı prevalansı38
- Şekil 4.4** : Hipertansiyon grubunda sol ventrikül hipertrofisi varlığına göre koroner arter hastalığı prevalansı39
-
- Resim 2.1:** Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi ile 3 boyutlu görüntüler.....19
- Resim 2.2:** Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi ile normal ve plaklı koroner arter görüntüleri.....27

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AI	: Anjiyotensin I
AII	: Anjiyotensin II
AT₁	: Anjiyotensin II tip 1 reseptörü
AT₂	: Anjiyotensin II tip 2 reseptörü
ÇKBT	: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
DKB	: Diyastolik kan basıncı
ET_A	: Endotelin tip A reseptörü
ET_B	: Endotelin B reseptörü
ICAM-1	: İntrasellüler adezyon molekülü tip 1
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LAD	: Sol anterior desendan arter
LCX	: Sol sirkumfleks arter
LMCA	: Sol ana koroner arter
MCP	: Monosit kemoaktraktan protein
M-CSF	: Makrofaj koloni stimulan faktör
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NO	: Nitrik oksit
PDA	: Posterior desendan arter
PLA	: Posterior lateral arter
RCA	: Sağ koroner arter
SKB	: Sistolik kan basıncı
SSS	: Sempatik sinir sistemi
SVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
VCAM-1	: Vasküler selüler adezyon molekülü 1

ÖZET

Aydın S. (2011). Hipertansiyon Hastalarında Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi Yöntemi ile Koroner Arter Hastalığı Prevalansı ve Plak Morfolojilerinin Değerlendirilmesi. Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji A.D. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2011.

Giriş. Hipertansiyon hastalarının büyük çoğunluğunda kardiyovasküler hastalık riski yüksektir. Bu çalışmanın amacı; Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografik (ÇKBT) anjiyografi yöntemi ile; hipertansiyon hastaları ve normotansif bireylerde koroner arter hastalığı (KAH) prevalansını ve plak morfolojilerini tespit etmek, hipertansiyon hastalarında ek risk faktörlerinin koroner arter hastalığı üzerine etkilerini incelemektir

Materyal - Metodoloji. Benzer yaş grubundaki 273 hipertansiyon hastası ile kontrol grubu olarak 245 normotansif bireyin ÇKBT anjiyografi görüntülemesi ve koroner kalsiyum skorlaması yapıldı. Tespit edilen plaklar lümen darlık derecelerine göre (stenotik plak > %50 darlık yapan lezyon) sınıflandırıldı. Stenotik plak sayısı 1 ve üzerinde olan hastalar obstruktif KAH olarak tanımlandı. Ayrıca plaklar ayrıca yumuşak, miks ve kalsifik olarak sınıflandırıldı, varsa pozitif remodelling tespit edildi. Hipertansif hastalar ek risk faktörlerinin KAH prevalansı üzerine olası etkilerini değerlendirmek üzere gruplandırıldı.

Sonuç. Hipertansiyon grubunda %73, kontrol grubunda ise %64 oranında KAH tespit edildi. Hipertansiyon grubundaki obstruktif KAH prevalansı (%30) kontrol grubuna göre (%24) yüksek bulundu ($p<0.05$). Hipertansiyon grubundaki toplam 1090 plaklı segmentin; %73'ü non-stenotik, %52'si non-kalsifik olup %12'sinde pozitif remodelling saptandı. Hipertansiyon grubunda ek risk faktörlerin sayısına paralel olarak KAH prevalansında artış izlendi ($p<0.02$). Hipertansiyon grubunda sol ventrikül hipertrofisi (SVH), obstruktif, non-obstruktif ve normal koroner arter ayrımında tek klinik risk faktörü olarak bulundu ($p<0.05$).

Yorum. Hipertansiyon hastalarında, özellikle SVH olmak üzere ek aterosklerotik risk faktörü varlığında KAH görülme olasılığı belirgin olarak artmıştır. ÇKBT anjiyografi, seçilmiş yüksek riskli hipertansiyon hastalarında aterosklerozun erken teşhis edilmesini sağlayan, takip stratejisinin geliştirilmesinde yol gösterici olan, non-invaziv güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon; koroner arter hastalığı; çok kesitli bilgisayarlı tomografik anjiyografi.

ABSTRACT

Aydın S. (2011). Prevalence of Coronary Artery Disease and Characterization of Plaque Morphology Evaluated by Multi-slice Computed Tomography in Hypertensive Patients. Specialist thesis from the department of Cardiology, Yeditepe University Faculty of Medicine, Istanbul 2011.

Background. Cardiovascular risk remains high among the majority of the hypertensive patients. The purpose of the study was to evaluate the prevalence of coronary artery disease (CAD) and plaque morphology in hypertensive patients in comparison to a normotensive control group using multislice computed tomography (MSCT) angiography, and to investigate the impact of additional risk factors on CAD in hypertension.

Materials and Methods. MSCT angiography and coronary calcium scoring was performed in 273 hypertensives and 245 age-matched controls. The plaques were classified based on the luminal stenotic effect (>50 %). Patients with ≥ 1 stenotic plaque defined as having obstructive CAD. Plaques were also classified as soft, mixed or calcified and positive remodeling was determined if present. Patients were grouped regarding to additional risk factors to assess their possible impact on CAD prevalence in hypertension.

Results. CAD was detected in 73 % of the hypertensives, and 64% of the controls. The prevalence of obstructive CAD was significantly higher in hypertensives compared to controls (30% vs. 24% respectively, $p < 0.05$). From a total of 1090 segments with plaques in hypertensives, 73 % were non-stenotic, 52% were non-calcified and 12% showed positive remodelling. The prevalence of CAD significantly increased in parallel with the number of additional risk factors ($p < 0.02$). LVH was found as the 1 only clinical risk factor to distinguish the normal coronary arteries, non-obstructive and obstructive CAD ($p < 0.05$)

Conclusions. The prevalence of CAD is high in patients with hypertension, particularly in the presence of LVH and multiple additional atherosclerotic risk factors. MSCT angiography may offer a reliable noninvasive approach for the early detection and characterization of atherosclerosis to improve the follow-up and management strategies in selected high-risk hypertensive patients.

Key words. Hypertension; coronary artery disease; multislice computed tomography angiography.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon hastalarında major mortalite ve morbidite nedenidir. Ateroskleroz patogenezinin aydınlatılmasında çok önemli ilerlemeler sağlanmasına rağmen tüm nedenlere bağlı mortalitede kardiyovasküler hastalıklar halen birinci sıradadır. Kan basıncı normal bireylerle karşılaştırıldığında hipertansif olan hastaların KAH gelişimi açısından daha büyük bir riske sahip oldukları bilinmektedir (1,2). Hipertansiyon her beş erişkinden birini etkilediğinden (3), bu grup hastalarda major kardiyak olaylar gelişmeden KAH'nın non-invaziv tanısı önem taşımaktadır. Bununla birlikte, egzersiz elektrokardiyografi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi birçok non-invaziv test, hipertansiyon varlığında artmış yalancı pozitifliğe bağlı olarak sınırlı spesifiteye sahiptir (4-6). Bununla beraber akut koroner sendroma neden olan lezyonların yaklaşık %70'inin ciddi darlığa yol açmayan plaklardan kaynaklandığı, koroner olayları belirlemede darlık derecesinden ziyade plağın karakteristik özelliklerinin daha önemli olduğu öne sürülmüştür (7-10). ÇKBT anjiyografi, KAH'nın erken evrelerinde tanının konulmasını sağlayabilecek, invazif olmayan görüntüleme yöntemleri arasında yeni gelişmekte olan, aynı zamanda uzaysal çözünürlüğü konvansiyonel koroner anjiyografiye en yakın güvenilir bir görüntüleme yöntemidir (11-13).

Yeni 64-kesitli ÇKBT anjiyografi yöntemi ile KAH'nın erken tanısının yanısıra çeşitli hasta gruplarında yüksek doğrulukta plak morfolojileri tanımlanmaktadır. (14-18).

Çalışmamızın amacı;

1-) Bilinen KAH'ı olmayan hipertansiyon hastalarında ÇKBT anjiyografi yöntemi ile KAH prevalansını saptamak ve plak morfolojilerinin karakteristiğini ve belirlemek.

2-) Hipertansiyon hastalarındaki ek risk faktörlerinin, KAH derecesine ve prevalansına olası etkilerini araştırmak.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON

2.1.1. Tanım

Hipertansiyon, arteriyel kan basıncının normal sayılan sınırların üzerinde seyretmesi ile kendini gösteren sistemik bir hastalık olup, ciddi komplikasyonlara yol açması ve toplumda sık görülmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre kardiyovasküler hastalıklara yol açan nedenler arasında hipertansiyon birinci sırada yer almaktadır (19). Hipertansiyonun tespit edilmesi ve tedavisinin temel amacı, yol açtığı hedef organ hasarlarına bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Kardiyovasküler hastalık gelişime riski kan basıncı artışı ile paralellik göstermekle beraber, hipertansiyona bağlı mortalite ve morbiditenin normal kabul edilebilecek kan basıncı düzeylerinde de görüldüğünü bildirilmiştir (20). George Pickering 1972 yılında hipertansiyon üzerine yazdığı bir makalede, normale anormali ayıran bir çizginin olmadığını, arteriyel basınçla mortalite arasında kantitatif bir ilişki olduğu ve kan basıncı artışının prognozu kötüleştirdiğini ifade etmiştir (21). Bu durum kan basıncı bireyin sağlığını olumsuz etkilemeyecek şekilde ne kadar çok düşürülebilirse, hipertansiyona bağlı sorun yaşama riskinin o ölçüde azalacağı modern yaklaşımı geliştirmiştir.

Normal kan basıncının kardiyovasküler komplikasyonları oluşturan özgün bir üst sınırı olmamakla beraber, hastanın değerlendirilmesi ve tedavisi için klinik kullanımda yol göstericidir (22). Yüksek riskli bireyleri belirlemek, izlemek ve tedavi hedeflerini saptamak amacıyla yapılan çalışmalar ışığında, Avrupa Hipertansiyon Topluluğu/Avrupa Kardiyoloji Topluluğu'nun 2007'de güncellenmiş olan Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzunda, hipertansiyonun tanımı ve sınıflandırılması yapılmıştır (20).

Tablo 2.1: Kan basıncı düzeylerinin tanımları ve sınıflandırılması (20)

<u>Kategori</u>	<u>Sistolik (mm/Hg)</u>		<u>Diyastolik(mm/Hg)</u>
Optimum	< 120	ve	< 80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
1. derece hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
2. derece hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
3. derece hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	ve	< 90

Diyastolik değerlerin <90mm/Hg olması koşuluyla, izole sistolik hipertansiyonda, gösterilen aralıklardaki sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelendirilebilir (1. 2. 3. derece). Tablodaki 1. 2. ve 3. dereceler sırasıyla hafif, orta ve şiddetli hipertansiyon anlamındadır. Total kardiyovasküler risk belirlemede karışıklık yaratmaması açısından, bu terimlerin kullanılmasından vazgeçilmiştir.

Hastaların yalnızca kan basıncı düzeylerine göre değil, aynı zamanda çeşitli risk faktörlerinin, periferik organ hasarı ve eşlik eden hastalıkların birlikteliğinden doğan toplam kardiyovasküler risk göz önüne alarak sınıflandırılması uygundur. Tablo 2.2’de normal ve yüksek normal kan basıncı bireyleri de içine alacak şekilde toplam kardiyovasküler risk sınıflaması yapılmıştır. Bu sınıflamanın dikkat çekici özelliği, düşük riskli hastalar açısından kabul edilebilir olan bir kan basıncı değerinin, yüksek riskli hastalarda tedavi edilmesi gereken bir kan basıncı değeri olabilmesidir (20).

Tablo 2.2: Kardiyovasküler riskin 4 kategoride sınıflandırılması (20)

Diğer risk faktörleri, OH veya hastalık	<u>Kan Basıncı (mm/Hg)</u>				
	<u>Normal</u>	<u>Yüksek normal</u>	<u>1. Derece HT</u>	<u>2. Derece HT</u>	<u>3. Derece HT</u>
	SKB 120-129 veya DKB 80-84	SKB 130-139 veya DKB 85-89	SKB 140-159 veya DKB 90-99	SKB 160-179 veya DKB 100-109	SKB \geq 180 veya DKB \geq 110
Başka risk faktörü yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Düşük ER	Orta ER	Yüksek ER
1-2 risk faktörü	Düşük ER	Düşük ER	Orta ER	Orta ER	Çok yüksek ER
\geq 3 risk faktörü, MS, OH veya DM	Orta ER	Yüksek ER	Yüksek ER	Yüksek ER	Çok yüksek ER
KV hastalık veya Böbrek hastalığı	Çok yüksek ER	Çok yüksek ER	Çok yüksek ER	Çok yüksek ER	Çok yüksek ER

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; KV: Kardiyovasküler; HT: Hipertansiyon; OH: Subklinik organ hasarı; MS: Metabolik sendrom; DM: Diyabet; ER: Ek risk; Düşük, orta, yüksek ve çok yüksek terimleri 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan KV olay riskini ifade etmektedir. "Ek" terimiyle tüm kategoriler için riskin ortalama değerinde olduğu ifade edilmektedir. Kesikli çizgi: Total KV risk düzeyine göre hipertansiyon tanımının nasıl değişken olabildiğini göstermektedir.

Uygun bir kan basıncı ölçümü için hasta sessiz bir odada ayakları yere basar pozisyonda en az beş dakika oturmalı ve ölçüm sırasında kolu kalp hizasında olmalıdır. Kan basıncı her iki koldan iki dakika ara ile en az iki kez ölçülmeli, takip eden vizitlerde yapılacak ölçüm için kan basıncı yüksek bulunan kol kullanılmalıdır. Standart bir manşon (35 cm uzunluğunda ve 12-13 cm genişliğinde) kullanılmalı, ancak şişman ve zayıf kollar için de uygun büyüklükte manşonlar bulundurulmalıdır. Genç hastalarda ilk vizitte alt ekstremiteden de kan basıncı ölçülmesi önerilmekte, postural hipotansiyon açısından ileri yaş, diyabetik ve antihipertansif tedavi alan hastalarda ise ayakta 1 ve 5 dakika bekleme sonrası kan basıncı ölçümü tekrarlanmalıdır. Hastanın son 1 saat içinde kafeinli içecekler ve son 30 dakika içinde sigara kullanmamış olması gerekmektedir. Steteskop yerleştirilmeden önce radyal arter palpe edilmeli, alet radyal nabız kaybolduktan sonra 20 mm/Hg daha şişirilmeli, basınç saniyede 2-3 mm/Hg hızında

düşürülmelidir. Sesin ilk duyulmaya başladığı an (korotkof I) sistolik kan basıncı, sesin kaybolduğu an (korotkof 5) diyastolik kan basıncı değeri olarak kabul edilmeli, seslerin sıfır mm/Hg'ya kadar duyulduğu hastalarda ise sesin azalmaya başladığı an (korotkof IV) diyastolik basınç olarak kabul edilmelidir.

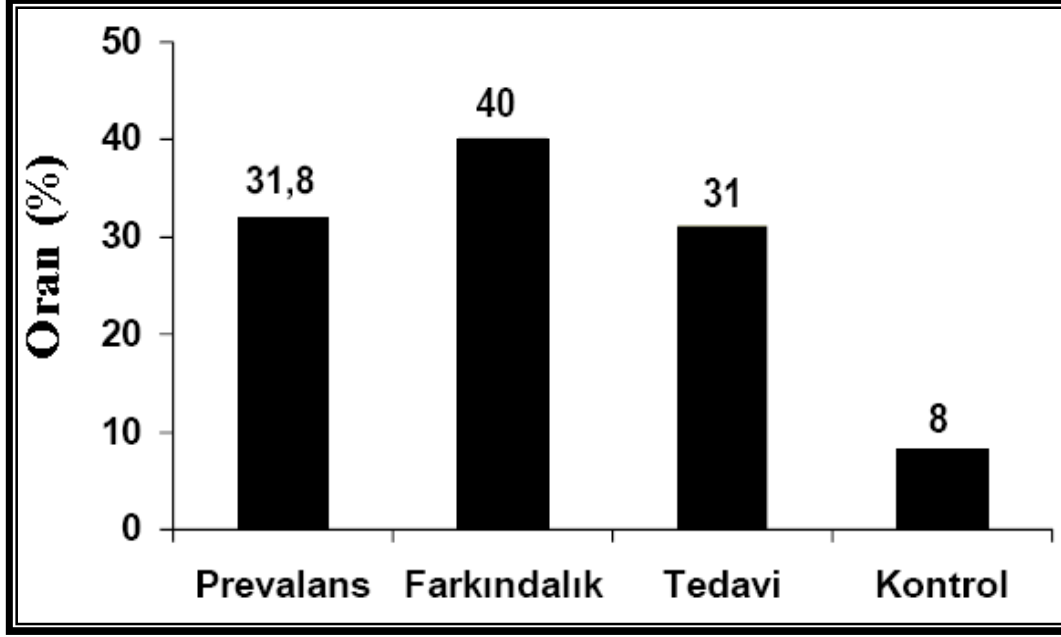
2.1.2. Epidemiyoloji:

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada yüksek oranda morbidite ve mortaliteye yol açan hastalıklardır. Hipertansiyon; KAH, konjestif kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı, serebrovasküler olay ve son dönem böbrek yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından bilinen en yaygın risk faktörüdür (23). Hipertansiyon prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Yaşı 60 ile 69 arasında olan insanların yarısından fazlasında, 70 yaş ve üzerindeki insanların ¾'ünde hipertansiyon bulunduğu tespit edilmiştir (24). Dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanın hipertansif olduğu ve her yıl yaklaşık 7 milyon kişinin hipertansiyon nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (19).

Amerikada yapılan bir çalışmada, 35 yaş üzerindeki insanların %29'unun hipertansif olduğu, bu insanlardan yalnızca % 70'inin hastalığından haberdar olduğu, %59'unun antihipertansif tedavi aldığı, sadece %34'ünde kan basıncının 140/90 mm/Hg'm altında seyrettiği bildirilmiştir (25). Avrupa ülkelerini kapsayan bir çalışmada ise 35 yaş üzerindeki bireylerde hipertansiyon sıklığının % 44 olduğu, tedavi alan hastaların yaklaşık %10'unda kan basıncının kontrol altına alınabildiği (<140/90 mmHg) tespit edilmiştir (26).

Ülkemizde 2003 yılında yapılan PatenT (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey) çalışmasında hipertansiyon sıklığı kadınlarda %36.1, erkeklerde %27.7, toplamda %31.8 olarak rapor edilmiştir. Hipertansiyon tespit edilen bireylerin %40.7'si hastalığının farkında olup, antihipertansif tedavi alanların yalnızca %20.7'sinde kan basıncının kontrol altına alınabildiği bildirilmiştir (27). PatenT çalışmasına alınanların 4 yıl sonra yeniden değerlendirildiği HinT (Hypertension incidence in Turkey) çalışmasında deneklerin % 81.6'sına ulaşılabilmektedir. Bu çalışmada hipertansiyonun 4 yıllık düzeltilmiş insidans hızı %21,3 (erkeklerde %23, kadınlarda % 19.2), antihipertansif tedavi alan hastalardaki kan basıncı kontrol oranı % 27.3, 4 yıl içinde hayatını kaybeden hipertansiyon hastası oranı ise %4,3 olarak bildirilmiştir (28).

Şekil 2.1:Türkiyede Hipertansiyonun prevalansı, farkındalığı, tedavi ve kontrol oranları (9)



Son yıllarda özellikle 60 yaş ve üzerindeki bireylerde hipertansiyona bağlı risklerin ön planda sistolik kan basıncı ile ilişkili olduğu, nabız basıncı artışının büyük arter sertliğini ve ilerlemiş organ hasarını gösterdiği, özellikle nabız basıncı 55 mm/Hg üzerinde olan hastalarda kardiyovasküler riskin belirgin arttığı tespit edilmiştir (29,30).

2.1.3. Hipertansiyonun etyolojisi

Sistemik arteriyel basıncı belirleyen temel hemodinamik parametreler total periferik direnç ve kardiyak debidir. Kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan hormonal, biyokimyasal ve nöral faktörlerin etkisiyle, bu iki hemodinamik parametrede oluşabilecek bir artış hipertansiyonla sonuçlanır (31). Hipertansiyon oluşumunda rol alan faktörler arasında; artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, sodyumu tutan hormon ve vazokonstriktör maddelerin aşırı üretimi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki (RAAS) bozukluklar, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, sodyumun fazla kullanılması, obezite ve insülin direnci gibi çeşitli etkenler sayılabilir.

2.1.3.1. Genetik yatkınlık

Genetik yatkınlık kan basıncı yüksekliğinin patogeneğinde rol oynayan önemli faktörlerden biridir. Hipertansiyon hastalarının yakın akrabalarında problemin genetik olduğunu düşündüren yüksek kan basıncı öyküsüne sık rastlanmaktadır. Hipertansiyon hastalarının çocuklarında kan basıncı yüksekliğine eğilim, düşük kan basıncına sahip bireylerin çocuklarında ise hipotansiyona eğilim olduğunu bildirilmiştir (2). Esansiyel hipertansiyon hastalarında, tek gen mutasyonları ve poligenik sendromlar olmak üzere iki grup genetik bozukluk tanımlanmıştır. Tek gen mutasyonlarına örnek olarak Liddle sendromu ve hipermineralokortikoidizm sayılabilir (3). Bu iki bozukluğun ortak özelliği; sodyum tutulumundaki anormal artış, hipertansiyon ve buna bağlı erken yaşta morbidite ve mortalitenin görülmesidir. Birçok çalışmada esansiyel hipertansiyonla ilişkili olduğu düşünülen çeşitli poligenik gen defektleri tanımlanmıştır. Bunlardan hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynadığına dair en güçlü kanıtları olanlar; anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin II (AII) anjiyotensin reseptör tip 1 (AT_1), β_2 -adrenerjik reseptör ve G-protein β_3 alt ünitesi defektleridir (34-39)

2.1.3.2. Sempatik Sinir Sistemi hiperaktivitesi

SSS hiperaktivitesi özellikle yüksek normal kan basıncına sahip genç hastalarda tanımlanmıştır (40,41). SSS aktivitesinde artış ile adrenal bezde artmış norepinefrin üretimi, taşikardi, periferik arterlerde vazokonstriksiyon ve artmış sıvı retansiyonu sonucu kan basıncında yükselme meydana gelir. Norepinefrin, postganglionik sempatik sinir uçlarından salınan en önemli nörotransmitterdir. Plazma norepinefrin düzeyleri, kan basıncı normal bireylere oranla hipertansif popülasyonda daha yüksek bulunmuştur. Bu durum sempatik aktivasyonun hipertansif grupta daha yüksek olduğunu gösterir (42). Artmış norepinefrin, β -reseptörler aracılığı ile böbrekten renin üretimine, dolayısıyla da anjiotensin ve aldosteron salınımında artışa neden olur. RAAS aktivasyonu ile vazokonstriksiyon artar ve kan basıncı yükselir. Aynı zamanda norepinefrin düzeyinin artışı ile α_1 reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon meydana gelir (43,44). Özellikle sabahın erken saatlerinde α sempatik aktivitede ani artış sonucu kan basıncında belirgin yükselme, buna paralel şekilde kardiyovasküler olay gelişme riskinde artış izlenir. (45).

2.1.3.3. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

RAAS, kan basıncı ve hacmini düzenleyen en önemli mekanizmalardan biridir. Böbrek perfüzyon basıncında azalma, SSS aktivasyon artışı, intraselüler volüm azalması, hipokalemi gibi birçok uyarıya cevap olarak afferent arteriyollerin çevresinde bulunan jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanır. Renin, karaciğerde sentezlenerek plazmaya geçen anjiyotensinojenin, anjiyotensin-I (AI)'e çevrilmesi sağlayan reaksiyonunu katalize eder. AI, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin II (AII)'ye dönüştürülür. RAAS'nin fizyolojik ve patolojik etkileri AII üzerinden gerçekleşir (46). AII'nin anjiyotensin reseptör tip 1 ve 2 (AT₁, AT₂) olmak üzere iki tip reseptörü vardır. AII etkilerinin çoğunu AT₁ üzerinden gerçekleştirir. AT₁ reseptörlerinin aktivasyonu ile vasküler düz kaslarda kontraksiyon ve hipertrofi, kardiyak kontraktilitede artış, sempatik sinir sisteminin uyarılması, aldosteron ve vazopressin salınımı, proksimal tübülde doğrudan etki ile sodyum reabsorpsiyonu ve nitrik oksit (NO) üretiminde azalma meydana gelir. AT₂ reseptörlerinin rolü ise tam net olmamakla beraber antiproliferatif etki gösterdiği, yanısıra NO ve bradikinin üzerinden vazodilatasyona yol açtığı düşünülmektedir. (47)

RAAS'ın esansiyel hipertansiyondaki rolü komplekstir. Plazma renin aktivitesi hipertansif hastaların %20'sinde yüksek, %30'unda düşük, %50'sinde ise normaldir. Bu değişken plazma renin aktivite seviyelerinin nefron heterojenitesinden kaynaklanmış olabileceği, bazı iskemik nefronlarda renin'in aşırı üretildiği, fazla süzen nefronlarda ise üretiminin baskılandığı bildirilmiştir (48). İskemik nefronlardan salınan aşırı renin dolaşıma geçerek AII'nin açığa çıkmasına yol açar, buna bağlı olarak aşırı süzen nefronlarda uygunsuz vazokonstriksiyon ve sodyum emiliminde artış meydana gelir.

2.1.3.4. Hiperinsülinemi - İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve hipertansiyon poligenik hastalıklar arasında yer alırlar. İnsülin direnci, iskelet kaslarında glukoz kullanımının azalması ile karakterize metabolik bir bozukluk olup kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi açısından bağımsız bir risk faktörüdür (49). İnsülin endotel hücrelerinden NO salınımını uyarıcı bir etkiye sahiptir. İnsülin direnci varlığında endotel fonksiyonlarında bozulma, vazodilatör etkili NO salınımında azalma ve buna bağlı olarak olgularda kan basıncı yüksekliğine eğilim izlenir. Obezite insülin direncinin bir bileşenidir, bu

grup hastalarda artmış hipertansiyon prevalansından insülin direncinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obezitenin yanısıra fazla tuz kullanımında insülin direncinde artışa yol açar. Bununla beraber insülin direnci ve hiperinsülinemi, SSS aktivitesini artırma yoluyla da hipertansiyona neden olurlar.

2.1.3.5. Endotel disfonksiyonu

Endotel hücreleri lokal etkili birçok vazokonstriktör ve vazodilatör mediyatörler salgılayarak vasküler tonusun ayarlanmasında primer rol oynarlar. Bu mediyatörler arasında en kuvvetli olanlar NO ve endotelin'dir. Endotelin'ler peptid yapıda moleküller olup vasküler tonusun en önemli düzenleyicileridirler. Birçok çalışmada hem hipertansif hem de prehipertansif hastalarda endotelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Endotelin'in üç izoformu mevcut olup aralarından en önemlisi Endotelin-1'dir. Endotelin-1, bir yandan düz kas hücrelerinde bulunan Endotelin A (ET_A) reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyona yol açarken öte yandan ET_B reseptörlerini uyararak NO üretimine ve vazodilatasyona neden olur (50,51). Orta-ciddi hipertansif olguların endotel hücrelerinde, pre-pro-endotelin-1 mRNA ekspresyonunun belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir (52). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kombine ET_{A/B} reseptör blokleri olan bosentanın kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (52). Enapril ile bosentanın karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, dördüncü haftada eşit kan basıncı düşüşünün sağlandığı bildirilmiştir (53).

Kısa etki süresine sahip kuvvetli bir vazodilatör olan NO, trombosit adhezyonu, agregasyonu, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyonu inhibe etmektedir (54). NO, kan basıncı ve damar duvarındaki akıma bağlı mekanik değişiklikler gibi birçok uyarının etkisiyle endotel hücrelerinden salgılanır, kan basıncının normal sınırlar içinde seyretmesinde önemli rol oynar (55). Ateroskleroza bağlı veya genetik nedenlerle meydana gelen NO sentez veya salgılanma bozukluklarının, hipertansiyona eğilimi belirleyen önemli faktörlerden biri olduğu, normotansif bireylere göre hipertansif hastalarda NO bağımlı vazodilatasyonun bozulduğunu bildirilmiştir (56,57). NO sentez inhibitörlerinin intravenöz ya da oral olarak verilmesinin endotel bağımlı kontraksiyona, kan akımında azalmaya, güçlü ve devamlı bir şekilde kan basıncı yüksekliğine yol açtığı gösterilmiştir (58,59).

2.1.4. Hipertansiyonun kalp üzerine etkileri

Hipertansiyon; genel popülasyonda çok sık görülen ve kontrol altına alınmadığı takdirde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan bir durumdur. Hipertansiyonun kalp üzerindeki etkileri, doğrudan afterload artışı sonucu gelişen sol ventrikül hipertrofisine (SVH) veya progresyonuna katkıda bulunduğu koroner ateroskleroza bağlıdır. Hipertansiyona bağlı en sık ölüm KAH ve konjestif kalp yetmezliğidir (60).

Hipertansiyonun kalp üzerinde yaptığı ilk etkiler fonksiyonel değişikliklerdir. Bunlar sistolik fonksiyonlarda artış ve daha sık olarak görülen diyastolik disfonksiyon şeklindedir. Diyastolik gevşeme kusuru asemptomatik olabileceği gibi, egzersiz esnasında diyastolik kalp yetmezliği tablosunda da kliniğe yansiyabilir. Diyastolik kalp yetmezliğinin en sık nedeni hipertansiyondur. Hipertansiyonda en sık gözlenen kardiyak patoloji ise SVH olup kalbin uzun süreli yüksek basınç veya volüme maruz kaldığının göstergesidir. SVH'nin klinikte en fazla rastlanan nedeni hipertansiyondur. Hafif hipertansiyonda %12, uzun süreli hipertansiyonda ise %30 oranında SVH saptanmıştır (61). SVH başlangıçta afterload artışına sekonder gelişen kompensatuar bir yanıtken, zamanla önemli bir kardiyovasküler risk faktörüne dönüşür. SVH sonucu subendokardial bölgede iskemi, bazal oksijen gereksiniminde artış, koroner akım rezervinde azalma meydana gelir. SVH kan basıncından bağımsız olarak ani ölüm, KAH, inme ve konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir. SVH varlığında genel mortalitenin 4 kat, kardiyovasküler mortalitenin ise 7-9 kat arttığı bildirilmiştir (62). Framingham kalp çalışmasında, sol ventrikül kütesinin en yüksek olduğu %25'lik kesimde kardiyovasküler olay gelişme riskinin kadınlarda 4 kat, erkeklerde ise 3 kat artmış olduğu tespit edilmiştir (63).

Hipertansiyon KAH açısından da en önemli risk faktörüdür. Hipertansiyon; koroner mikrodolaşımda direnç artışına, endotel disfonksiyonuna, vazodilatör yanıtların baskılanmasına ve koroner rezervin azalmasına yol açar. Ichigi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, koroner damarlarda endotel bağımlı vazodilatasyon ile 24 saatlik nabız basıncı arasında güçlü bir negatif korelasyon bulunmuştur (64). Hipertansiyon hastalarında sessiz iskemi ve ağrısız miyokard infarktüsü oranları daha yüksek olup infarktüs geçiren hastaların prognozu hipertansiyonun varlığı ile doğrudan ilişkilidir. Miyokard infarktüsü sonrası 5 yıllık toplam mortalite hipertansiyon hastalarında % 58 iken kan basıncı normal bireylerde % 49'dur. Framingham kalp çalışmasında hipertansiyonun kardiyovasküler hastalık için major risk faktörü olduğu, her iki

cinsiyette de hipertansiyon ile ilişkili kalp hastalığı, inme, periferik arter hastalığı ve tüm kardiyak olayların gelişiminde 2-4 kat artış olduğu gösterilmiştir (65). Birçok çalışmanın incelendiği bir meta analizde; kan basıncının 115/ 75 mm/Hg'nın üzerinde seyretmesi ile KAH ve inme insidansının artış gösterdiği, sistolik kan basıncında her 20 mm/Hg ve diyastolik kan basıncında her 10 mm/Hg'lık artışın, KAH'a bağlı mortalite riskini 2 kat yükselttiği öne sürülmüştür (65). Toplumun genelinde diyastolik kan basıncının 2 mmHg düşürülmesinin KAH gelişimini % 6 azalttığı, ortalama kan basıncının 2 mm/Hg düşürülmesinin ise KAH'a bağlı mortaliteyi % 4, toplam mortaliteyi'de % 3 azalttığı bildirilmiştir (66).

Hipertansiyona bağlı gelişen kardiyovasküler hastalıkları değerlendirirken unutulmaması gereken önemli bir ayrıntıda kan basıncı yüksekliğinin diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden nadiren bağımsız oluşudur. Hipertansiyon ateroskleroza artıran hiperlipidemi, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve abdominal obezite gibi birçok faktörle sıklıkla birliktelik gösterir. Yapılan bir çalışmada hipertansiyonun yaklaşık %20 olguda tek başına olduğu, hipertansiyona bu faktörlerden iki ya da üçünün eşlik ettiği durumların ise yaklaşık % 50 civarında olduğu bildirilmiştir (67). Bu nedenle hipertansiyona bağlı kalp hastalığı riski irdelenirken ve tedavi planı çizilirken risk faktörlerinin tümü gözönünde bulundurulmalıdır.

2.2. ATEROSKLEROZ

2.2.1.Tanım

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerde endotel fonksiyon bozukluğu ile karakterize intimal bir hastalık olup, aterojenik lipoproteinlerin intima tabakasında birikimi sonucu gelişen, fibroproliferatif ve enflamatuvar bir cevaptır (68). Hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, endotel disfonksiyonu, birçok herediter faktörün etkisi ile mononükleer ve lenfositik infiltrasyon, hiperkontraktilite, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) modifikasyonu, düz kas hücre büyümesi ve bu hücrelerin intimal göçü temel oluşma mekanizmalarıdır (69). Endotel disfonksiyonu sonucu vazodilatatör madde sentezinde azalma, prokoagülan ve vazokonstriktör madde salınımında artış meydana gelir. Endotelden sentezlenen vazodilatör etkili NO; interlökin-1, intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve monosit kemoaktif protein (MCP) gibi sitokinleri baskılayarak, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyonu inhibe eder. NO üretim veya fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak intima tabakasına monosit adezyonu, makrofaj köpük hücrelerinin oluşumu ve düz kas hücrelerinin migrasyonu meydana gelir.

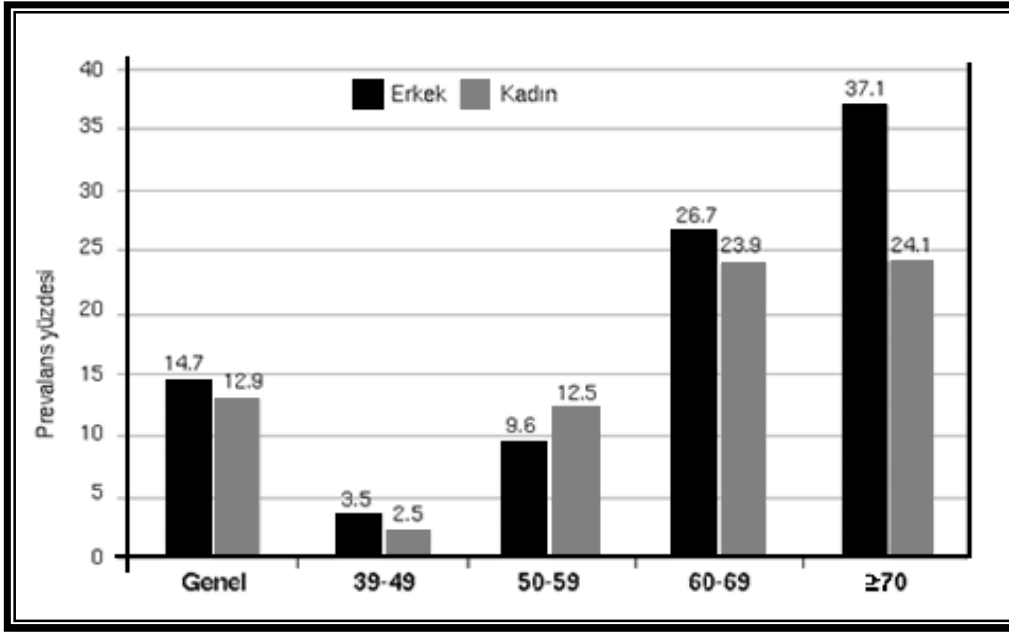
Aterosklerotik plağın başlangıç lezyonu yağlı çizgilenmelerdir. Okside LDL kolesterolü fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikimi ile oluşurlar. Daha sonra bu yapıya düz kas ile fibroblastların proliferasyon ve migrasyonun eklenmesi sonucu fibröz plak meydana gelir. Ekstrasellüler kolesterol içeriğinin artması, Tip I ve III kollajenden zengin matriks yapısı ve fibröz formda kapsülün oluşmasıyla plak matür hale gelir. Aterom plağında gelişebilecek rüptür sonucu prokoagülan ve proagregan plak içeriği dolaşıma geçerek akut iskemik tablonun oluşmasına yol açar (70).

2.2.2. Epidemiyoloji

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler geçtiğimiz yüzyılın ortalarından itibaren birinci sırada görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, gelişmiş ülkelerde meydana gelen ölümlerin %48.6'sının kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklandığı, 2020 yılında meydana gelecek ölümlerin tahminen %46'sının da kalp ve damar hastalıklarından gerçekleşeceği öngörülmüştür.

Türk Kardiyoloji Derneği öncülüğünde yürütülen çalışmalarla, erişkin nüfusumuzda %3.8 oranında (erkeklerde %4.1, kadınlarda %3.5) KAH tespit edilmiştir. 1990 yılında başlanan TEKHARF çalışmasının verilerine göre ülkemizdeki KAH sayısının yaklaşık 1.6 milyon olduğu, bu popülasyona her yıl 90 ile 100 bin yeni hastanın eklendiği, tüm ölümlerden de %43 oranında (yılda 130.000 kişi) KAH'ın sorumlu olduğu bildirilmiştir (69).

Şekil 2.2:TEKHARF 2005/2006 taramasında belirlenen koroner arter hastalığının dağılımı (69)



2.2.3. Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz, arter duvarında başlayıp lümenin tıkanmasına kadar uzanan süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur. Endotel dokusu damar iç yüzeyinde koruyucu bir bariyer oluşturmasının yanısıra, salgıladığı otokrin ve parakrin etkili maddelerle damar tonusu düzenleyen, kanın akışkanlığını sağlayan, anti-inflamatuvar ve antitrombotik fonksiyonlar gösteren dinamik bir organdır.

Ateroskleroz patogenezinde ilk meydana gelen olay endotel dokuda hasar ve buna bağlı endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu ile başlayan süreçte fokal olarak ilk meydana gelen lezyon, inflamasyonun tetiklediği asimetrik intimal kalınlaşmadır. Asimetrik

intimal kalınlaşma, intimal düz kas hücreleri tarafından salgılanan proteoglikanlar ve diğer ekstraselüler matriks bileşenleri tarafından oluşturulur. Ateroskleroz patogenezinin diğer önemli bir mekanizması ise disfonksiyone endotelden LDL transportudur. Apo B'nin proteoglikanlar, kollajen ve fibronektin gibi matriks proteinleriyle iyonik etkileşmesi sonucu LDL transportu gerçekleşir. Bu etkileşim aterosklerotik süreçte intimada LDL'nin toplanmasının yanısıra, inflamatuvar reaksiyonları arttırması ve köpük hücrelerinin oluşması açısından da çok önemlidir. LDL intimada; agregasyon, oksidasyon ve degradasyonu içeren bir seri modifikasyona ve enzimatik olmayan glikasyona maruz kalır. LDL'nin oksidasyonu lizofosfotidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları sinyal molekülü gibi davranıp endotel hücrelerini aktive eder ve vasküler selüler adezyon molekülü-1 (VCAM-1), ICAM-1 ekspresyonuna neden olurlar. Endotel inflamasyonu sonucunda salgılanan VCAM-1, ICAM-1 ve P - selektin gibi moleküller en önemli adezyon molekülleridir. Monositlerin ve T lenfositlerin adezyonu bu moleküller sayesinde gerçekleşir (71,72,73). Monositlerin subendotelyal bölgeye geçmesinde (kemotaksis) rol oynayan en önemli uyarılar ise endotel ve düz kas hücreleri tarafından salınan, MCP-1, IL-8 ve fraktalkin gibi kemokinlerdir. İntimaya geçen monositler, makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) etkisiyle makrofaja dönüşürler. Makrofajlar, çöpçü yüzey reseptörleri vasıtasıyla okside LDL'yi hücre içine alarak köpük hücrelerini oluşturur. Böylece makroskopik olarak gözlenebilen intimal yağlı çizgilenmeler belirmeye başlar. Yağlı çizgilenmeler yaşamın oldukça erken dönemlerinde koroner arterler ve diğer arteriyal yataklarda oluşmaya başlar. Çeşitli otopsi çalışmalarıyla, erkeklerde 20'li yaşların başında, kadınlarda ise 30'lu yaşların başında yağlı çizgilenmelerin başladığını bildirilmiştir (74,75). Makrofaj-köpük hücrelerinin salgıladığı inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler, endotel hasarını ağırlaşmasına ve lokal vazokonstriksiyona neden olur. Bu aşamada, trombositler subendotelyal matriks ile temas eder ve aktive olurlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri intimadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve hücre dışı matriks üretimine neden olurlar. Normalde aterom plağı ile vasküler düz kas hücreleri ile arasında internal elastik lamina bulunmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde düz kas hücreleri özellikle trombosit kaynaklı büyüme faktörlerine yanıt olarak plak bölgesine göç eder ve prolifer olmaya başlarlar. Düz kas hücreleri ekstraselüler matriks üretimini arttırarak fibröz başlığının oluşmasında ve stabilizasyonunda önemli rol oynarlar. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, ne kadar inceyse komplikasyon gelişme riski o kadar yüksektir. Rüptüre plaklarda aterom plağının iyileşmesi de

düz kas hücreleri tarafından sağlanır. Rüptür atakları sonrası düz kas hücreleri tarafından oluşturulan ekstraselüler matriks, bir yandan plağın stabilizasyonu sağlarken öte yandan plağın hızla büyümesine neden olmaktadır. İlerleyen aşamalarda egzantrik vasküler remodeling, lipid plağında büyüme, neovaskülarizasyon, matriks metalloproteinaz (MMP) salınımı ve programlı hücre ölümü meydana gelir. Tunika adventisya ve tunika medyanın eksternal elastik laminaya komşu bölümü vasa vasorumlar aracılığıyla beslenirken, endotel doku ve tunika medyanın internal elastik laminaya komşu kısmı damar lümeninden difüzyonla beslenmektedir. Ateroskleroza bağlı damar duvarındaki kalınlaşmalar difüzyon mesafesinin artmasına ve beslenmenin bozulmasına neden olur. Oluşan hipoksi, sekonder büyüme faktörlerinin salınmasına ve neovaskülarizasyona yol açar. İyi gelişmemiş, kanamaya ve sızdırmaya müsait olan bu damarlar, aterom plağının hızlı büyümesine ve rüptürüne zemin hazırlarlar.

Aterosklerotik plağın damar duvarında lümenini daraltmaksızın dışarıya doğru genişlemesi pozitif remodeling, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi ise negatif remodeling olarak tanımlanır. Pozitif remodeling gösteren plaklarda lipid çekirdek ve makrofaj sayısı daha belirgin olup düz kas hücresi ve fibröz doku daha az izlenmektedir. Bu tip plaklarda serum MMP-2 ve MMP-9 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (76,77). MMP'lerin ateroskleroz gelişiminde ve hassas plakların rüptüründe rol oynadığını birçok çalışmada bildirilmiştir. Pozitif remodeling gösteren plakta, tunika medya ve adventisya'da sekonder inflamatuvar değişiklikler, internal elastik laminada bütünlük kaybı ve dışa doğru çekilme izlenir. Özellikle medyal düz kas tabakasında atrofi, fibrozis ve vasküler tabakaların tümünde inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir. Bu özellikleri nedeniyle pozitif remodeling gösteren plaklar, rüptür ve akut koroner olaylar açısından yüksek risklidirler (71,77) Pozitif remodeling gelişen plaklarda rüptür ve akut olaylar daha sık izlenirken, negatif remodeling gösteren plaklar sıklıkla stabil anjina şeklinde kliniğe yansır. Aterosklerozun ilerlemesiyle beraber makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerde apoptotik ölümler izlenir. Düz kas hücrelerinin ölümü ekstraselüler matriks üretiminde azalmaya ve fibröz başlıkta zayıflamaya, endotel hücrelerinin ölümü ise plaklarda erozyona yol açar.

Amerikan Kalp Birliđi Damar Lezyonları Komitesi aterosklerotik lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama öne sürmüştür (78)

Tip I lezyon: En erken lezyon olup minör lipid birikimleri ve nadir makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.

Tip II lezyon: Makrofaj köpük hücreleri daha fazladır. Klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuşlardır. Bu lezyonlarda az T lenfosit hücreleri, mast hücreleri, lipid ve düz kas hücreleri vardır.

Tip III lezyon: Klasik aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanır. Tip II lezyondan ayırt edici özelliği küçük ekstrasellüler lipid depozitlerinin varlığıdır. Bu lipid depozitler lezyonun en derin yerinde, makrofajlar ve T hücrelerinin altında birikir. Lipid depozitleri intimanın hücreyel organizasyonunu bozar.

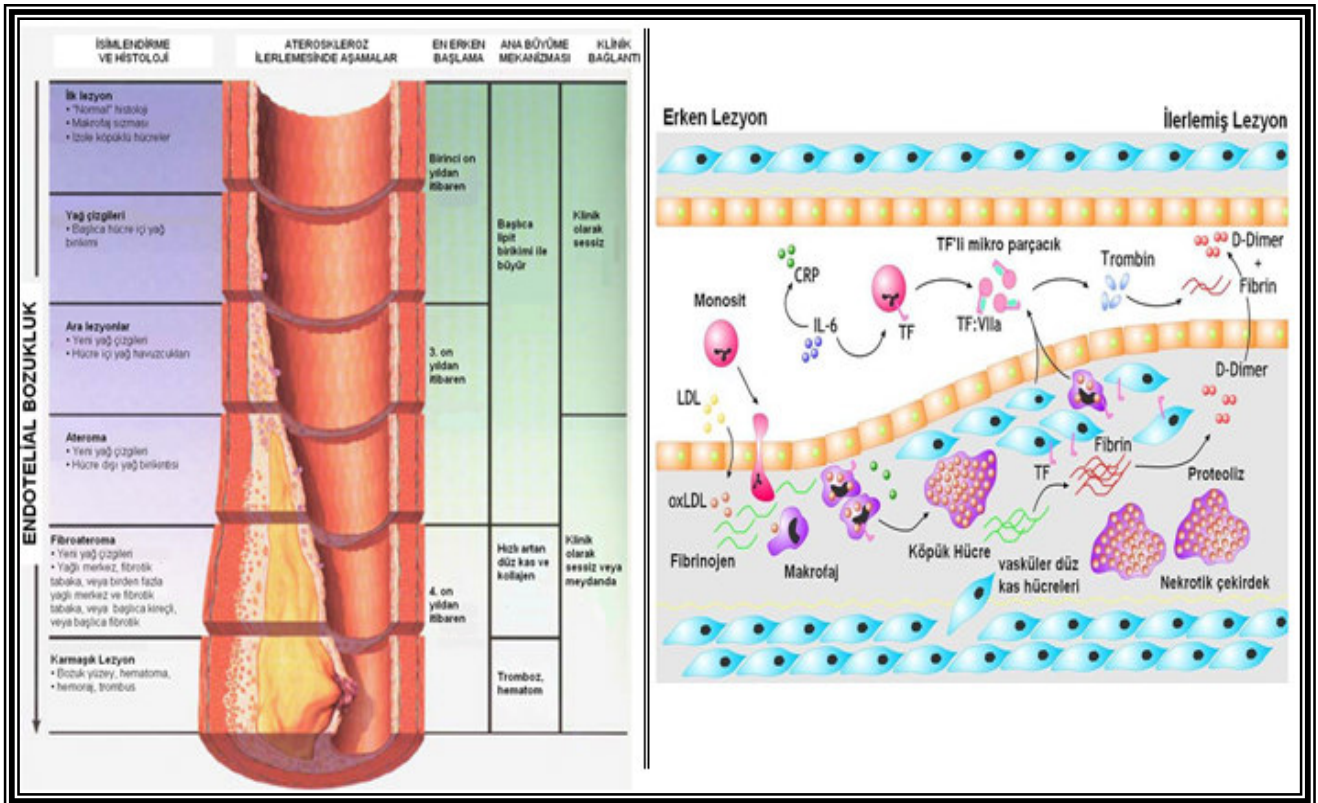
Tip IV lezyon: Bu grupta ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve hücreden fakir bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid çekirdeği inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Bu lezyonlar genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını arttırmaktadırlar. Bu aşamada orjinal lümen hacmini korumak için arterde remodeling meydana gelir. Tip IV lezyonların koroner anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur. Klinik olarak sessiz olmalarına rağmen; intravasküler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme veya çok kesitli bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile tanınmaları önemlidir. Çünkü bu tip lezyonların hızla semptom oluşturan rüptüre yol açma potansiyelleri vardır..

Tip V lezyon: Lipid çekirdeği kaplayan fibröz doku artışıyla karakterizedir. Bu fibroz yapı, kollajen ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini salgılayan düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Plak hacminin çoğundan kollajen sorumludur ve tip V lezyonların önde gelen özelliğidir. Tip-V lezyonlar çok büyüktür, bu nedenle arterde remodeling ile kompensasyon gerçekleşemez. Sonuçta lümen daralır ve anjiyografik olarak saptanabilir. Tip V lezyonlar tip IV lezyonlara göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen rüptürlerin çoğu bu lezyonlarda gerçekleşir. Rüptüre eğilimli tip V lezyonlarda tipik olarak plakla çevredeki normal intima arasında, ince yapıda fibröz bir doku tabakası vardır. Tip V lezyonlar genellikle lümeni istila ettiği ve laminer kan akımını bozduğu için gerilim kuvvetlerine daha fazla maruz kalır.

Tip VI lezyon: Bu tip lezyonlar trombotik depozitler veya kanama alanları içeren plaklardır. Bu lezyonların gelişmesinin temel nedeni plak rüptürüdür. Subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sık görülür. Akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olaylar birkaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır. Tip VI lezyon gelişmesi klinik semptomlar olmaksızın gerçekleşebilir. Koroner ateroskleroza olup non-kardiyak nedenlerle ölen kişilerin otopsi incelemeleri ile hipertansiyon ve diyabeti olanlarda %16, olmayanlarda ise %8 oranında yeni gelişmiş plak içi trombüs varlığı gösterilmiştir. Bu süreç anjiyografi ile tespit edilen hızlı plak ilerleyişinin çoğundan sorumludur. Düz kas hücreleri yavaş yavaş trombotik materyale kolonize olup bu yapıyı fibröz dokuya dönüştürürler. Bu iyileşme süreci sonucu plaklar tip V morfolojisine geri dönerler.

Tip VII ve Tip VIII lezyonlar: Lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (Tip VII lezyonlar) veya ön planda kollajenden oluşan (Tip VIII lezyonlar) hastalığın son safhasını yansıtan ilerlemiş lezyonlardır. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir. Tip VIII lezyonlar tip IV, tip V lezyonlara göre daha stabildir.

Şekil 2.3: Aterosklerotik plağın progresyonundaki aşamalar (Wikipedi aterosjenez tr.png sayfasından alınmıştır)



Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin Tedavi Panelinde (ATP III), koroner arter hastalığı risk faktörlerinin sınıflandırması Tablo 2.3'de gösterilmiştir (79) :

Tablo 2.3: Koroner arter hastalığı risk faktörleri

<u>Değiştirilemeyen</u>	<u>Değiştirilebilen</u>	
	<u>Majör</u>	<u>Minör</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Yaş • Cinsiyet • Aile öyküsü 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon • Diyabetes mellitus • Sigara • Dislipidemi 	<ul style="list-style-type: none"> • Aşırı alkol tüketimi • Obezite • Fiziksel inaktivite • Hiperhomosisteinemi • Tip A kişilik • Hiperfibrinojenemi • Lipoprotein (a)
<p>-----</p> <p>-- Yaş</p> <p>- Erkek ≥ 45</p> <p>- Kadın ≥ 55</p>	<p>-----</p> <p>-</p> <p>Kan basıncı $>140/90$ mm/Hg veya antihipertansif ilaç kullanımı</p> <p>- HDL < 40mg/dl,</p> <p>- LDL ≥ 130mg/dl</p>	

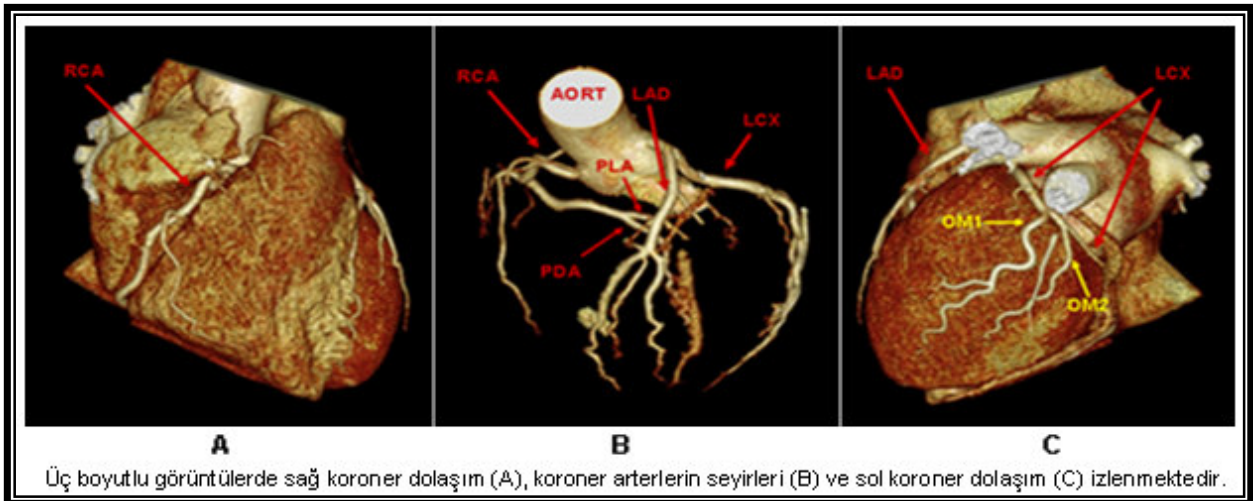
Birçok araştırmadan elde edilen veriler ve giderek artan kanıtlar, aterosklerozun damar duvarındaki basit bir lipid birikiminden ziyade inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (71).

2.3. KORONER ARTERLER

2.3.1. Normal Koroner Arter Anatomisi

Embriyolojik gelişiminin ilk aşamalarında miyokard hücreleri ventriküler kavite içindeki dolaşımdan direkt diffüzyon yolu ile beslenirler. Zamanla miyokard dokusunun gelişip kalınlaşmasıyla yüzey alanını arttırmak ve beslenmeyi yeterince sağlayabilmek amacıyla trabekülasyonlar meydana gelir. İlerleyen aşamalarda derinlerdeki hücrelerin de beslenebilmesi için trabekülasyonlar sinüzoidlere dönüşür. Zamanla sinüzoidal dolaşımın da yetersiz kalması sonucu, yüzeyel koroner dolaşım sistemi ve epikard tabakasını oluşturmak üzere karaciğer kökenli hücrelerin göçü meydana gelir. Bu ilkel dolaşım sistemi bir yandan aortik sinüslere doğru ilerleyip penetre olurken, diğer yandan subepikardiyal mezenkimal hücrelerle birleşerek derinliklerdeki miyositlerin perfüzyonunu sağlar (80). Aorta ile bağlantı yeri aortik kapakların hemen üstündeki sinüslerde bulunan koroner arterler, kendilerine ait sulkuslar içinde kalbin dış yüzeyinde seyrederek. Sağ koroner arter (RCA) sağ sinüs valsavadan, sol ana koroner arter (LMCA) ise aortanın daha superior kesimindeki sol sinüs valsavadan köken alır. İnterventriküler septumu arkadan besleyen arka inen dalı (posterior desendan arter; PDA) ve arka sol lateral ventriküler dalı (posterior lateral arter; PLA) veren arter dominant olup, populasyonun yaklaşık %85'inde sağ dolaşımın dominant olduğu bildirilmiştir (81). Yaklaşık %8 oranında görülen sol dominant dolaşımda ise PDA ve PLA sol sirkumfleks arterden (LCX) kaynaklanır. Populasyonun yaklaşık % 7'sinde ise kodominant sistem mevcut olup PDA RCA'dan (RPD), PLA ise LCX'den (CXPL) köken alır (82,83).

Resim 2.1: ÇKBT anjiyografi ile 3 boyutlu görüntüler



2.3.1.1. Sağ Koroner Arter (RCA)

RCA, sağ sinüs valsavadan köken alır, pulmoner trunkus ve sağ atriyum arasından sağ atriyoventriküler oluğa girer, posterior interventriküler septuma doğru ilerler. RCA'nın ilk dalı konus arteridir. Bu arter RCA'dan kaynaklanabileceği gibi sağ koroner sinüsten ayrı bir orifis ile de çıkabilir (84). RCA'dan ayrılan ikinci arter ise sinoatriyal nodu besleyen sinüs nod arteridir. Sinüs nod arteri %60 proksimal RCA'dan, %40 proksimal LCX'ten ayrılır. RCA'dan daha sonra ayrılan anterior dallar sağ ventrikülün serbest duvarını besler. Bu daldan daha sonra orta ve distal RCA bileşkesinde sağ ventriküle ayrılan dal akut marjinal dal olarak adlandırılır (85). Sağ dominant dolaşım varlığında RCA distali, PDA ve PLA olarak devam eder. PDA posterior interventriküler olukta ilerler. Eğer anterior desendan arter (LAD) küçük ise PDA anterior interventriküler septumun üçte birini beslemek üzere apeks çevresine dallar verebilir (84). Sağ dominant dolaşımda RCA; midventriküler, bazal inferior duvarı ve inferior septumu besler.

2.3.1.2. Sol Ana Koroner Arter (LMCA)

Sol ana koroner arter (LMCA), RCA'nın kaynaklandığı seviyenin hafif süperioruna uyacak şekilde sol sinüs valsavadan köken alır. Pulmoner trunkusun arkasından ve sol aurikulanın hemen önünden sola öne doğru ilerler. Uzunluğu yaklaşık 5-10 mm arasındadır (84). Genellikle LAD, LCX ve intermedius dalı olmak üzere üç dala ayrılır. İntermedius dalı, LAD arterinin birinci diagonal dalına benzer bir seyir göstererek sol ventrikülün anterioruna doğru ilerler (85). Olguların % 0,41'inde LMCA bulunmaz, bu bireylerde LAD ile LCX arterleri sol koroner sinüsten ayrı birer ostiumla çıkarlar (86).

2.3.1.3. Sol Anterior Desendan Arter (LAD)

Sol anterior desendan arter (LAD), anterior interventriküler olukta seyrederek ve kalp apeksine yakın bir bölgede sonlanır. LAD, sol ventrikülün anterior serbest duvarına diagonal dallar (D₁, D₂, D₃...) ve anterior interventriküler septumuna septal dallar (S₁, S₂, S₃...) gönderir (85). Sol dominant koroner dolaşımda LAD tüm apikal segmenti, anterior septumu, anterior ve anterolateral duvarın bazal ve midventriküler bölümlerini besler.

2.3.1.4. Sol Sirkumfleks Arter (LCX)

Sol sirkumfleks arter (LCX), sol atriyoventriküler olukta seyrederek ve sol ventrikül lateraline geniş açılı marjinal dallarını (OM₁, OM₂, OM₃ ...) gönderir (85). Sol dominant koroner dolaşımında LCX midventriküler ve bazal inferolateral segmentleri besler. Normalde 2 ya da 3 koroner ostium bulunmaktadır. Sıklıkla RCA'nın konus dalı sağ sinüsten kaynaklanabilir. Nadir olarak LCX ya da LAD doğrudan aort kökünden kaynaklanabilir. Koroner ostiumlar tipik olarak kendi damarları ile eşit ya da ondan daha büyük çaptadır (87).

2.3.2. Koroner Arterlerin Segmenter Anatomisi

Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA) (1975) sınıflamasına göre koroner arterler 15 segment halinde değerlendirilir. Ancak LAD ile LCX bileşkesinden kaynaklanan intermediate koroner arter gibi çok sayıda koroner arter varyantı görülebilir. RCA segment 1 - 4, LM segment 5, LAD segment 6 - 10, LCX ise segment 11 - 15 olarak incelenir.

Tablo 2.4: Koroner arterlerin segmenter sınıflandırılması

Koroner Arter		Segment
RCA	Proksimal	1
	Orta	2
	Distal	3
	Posterior desendan	4
LMCA		5
LAD	Proksimal	6
	Orta	7
	Distal	8
	1. diagonal dal	9
	2. diagonal dal	10
LCX	Proksimal	11
	Obtus marjinal	12
	Distal	13
	Posterolateral dal	14
	Posterior desendan dal	15

2.4. ÇOK KESİTLİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİK ANJİYOĞRAFI

2.4.1. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografinin Fiziği

Bilgisayarlı tomografi ile kardiyak görüntülemenin önündeki en önemli güçlük kalp ve solunum hareketleri ile koroner damarların küçük çaplı olmasıdır. Bu engellerin aşılabilmesi için cihazın temporal (zamansal) ve uzaysal çözünürlüğünün yüksek olması ve elektrokardiyografi (EKG) ile tetiklemesi gerekir (91).

2.4.1.1. Çözünürlük (Rezolüsyon)

İdeal olarak kalp siklusunun tüm fazlarında hareketsiz görüntüleri alabilmek için temporal çözünürlük (görüntü rekonstrüksiyonu için gerekli veriyi toplama süresi) 50 ms civarında olmalıdır (91). Günümüzde kullanılan ÇKBT sistemlerinde temporal rezolüsyon gantri rotasyon zamanı (330-500 msn); EKG senkronizasyon algoritması, rekonstrüksiyon algoritması ve “pitch” faktörüne bağlı olarak değişmekle birlikte genel olarak tek tüplü sistemlerde gantri rotasyon zamanının yarısı (165-250 msn), çift tüplü sistemlerde ise rotasyon zamanının çeyreği (83 msn) kadardır (91, 92, 93). Bu nedenle EKG tetiklemeli ÇKBT anjiyografide görüntüler kalp hareketinin en az olduğu diyastol fazında alınır. İyi kalitede koroner arter görüntüsü alabilmek için temporal rezolüsyon 70 atım/ dakikanın altındaki kalp hızlarında en az 250 msn, 100 atım/ dakikanın üzerindeki kalp hızlarında ise 150 msn düzeyinde olmalıdır (91, 94).

Koroner arterler küçük çaplı (2-4 mm) damarlar olup, ayrıntılı olarak gösterilebilmesi için uzaysal rezolüsyonun yüksek olması gerekir. ÇKBT’de uzaysal çözünürlüğün belirleyicileri dedektör boyutu (0.5-0.625 mm), rekonstrüksiyon aralığı (genellikle kesit kalınlığının yarısı) ve hasta hareketidir. Günümüzde kullanılan 16-kesitli sistemlerde uzaysal çözünürlük 0.5x0.5x0.6 mm, 64-kesitli sistemlerde 0.4x0.4x0.4 mm dolayında, konvansiyonel koroner anjiyografide ise 0.2 x 0.2 mm’dir (95, 96).

2.4.1.2. Veri alma tekniği

Koroner arterler hareket eden kas yapılarına yakın seyir gösterdiklerinden en iyi görüntü kalp hareketinin en az olduğu diyastol fazında alınır. Bu nedenle, prospektif veya retrospektif elektrokardiyogram (EKG) tetikleme kullanılır. Prospektif EKG tetiklemede, sadece önceden belirlenen kalp fazında (örneğin R-R aralığının % 70'i) aksiyal görüntü alındığı için, parsiyel görüntüleme olarak da adlandırılır (91). Konvansiyonel BT'deki gibi, bir görüntü alındıktan sonra masa sonraki pozisyona ilerler ve tekrar görüntü alınır. Bu döngü 10-15 cm'lik kalp mesafesi boyunca tekrarlanır. Parsiyel görüntüleme yapıldığından radyasyon dozu düşüktür (1-3 mSv). Rutinde BT ile koroner kalsiyum skorlamada kullanılan bu yöntem, çift tüplü BT sistemlerinde koroner anjiyografide de tercih edilebilir (93). Retrospektif EKG tetiklemede ise, kalp siklusunun tüm fazları boyunca helikal görüntüler alınır ve daha sonra istenilen fazlardan rekonstrüksiyon yapılır.

2.4.1.3. Veri (görüntü) kaydı

ÇKBT anjiyografi çekimi 3 veya 4 aşamada yapılır. İlk aşamada toraksın topogramı alınarak inceleme alanının sınırları belirlenir. Genel olarak karina düzeyi ile kalp apeksi arasındaki mesafe taranır, ancak baypass greft değerlendirilmesinde arkus aorta ile diyafram arası taranmalıdır. İkinci aşamada, eğer hasta 40 yaşın üzerinde ve KAH açısından risk taşıyorsa, koroner kalsiyum skorlaması yapılır. Üçüncü aşamada, test enjeksiyonu veya bolus izleme yöntemi kullanılarak aort kökünden ölçüm yapılır ve maksimum kontrastlanma zamanı bulunur. Bu süreye 5 sn eklenerek koroner arterlerin optimum kontrastlanması için gecikme zamanı hesaplanır. Dördüncü aşamada ise, intravenöz kontrast madde enjeksiyonunu takiben, uygun gecikme zamanı sonrasında aort kökünden kalp kaidesine kadar 10-15 cm'lik mesafeden BT anjiyografik görüntüler alınır. Verilecek kontrast madde miktarı cihaza ve hastanın ağırlığına göre değişir. Genel olarak, 16-kesitli koroner BT anjiyografi'de 100 ml kontrast madde 4-5 ml/sn hızla verilirken, 64-kesitli ve çift tüplü sistemlerde 70-80 ml kontrast madde 5-6 ml/sn hızla verilir. Sağ ventriküldeki kontrastı yıkamak için, kontrast enjeksiyonunu takiben 2-3 ml/sn hızla 40-50 ml serum fizyolojik verilmesi önerilir. Pitch değeri genellikle kalp hızına göre cihaz tarafından otomatik olarak belirlenir ve 0.2-0.4 arasındadır. Kesit kalınlığı olarak cihaz tarafından sağlanan en düşük kesit kalınlığı (0,5-1 mm aralığında) kullanılmalı ve rekonstrüksiyon aralığı

kesit kalınlığının yarısı olacak şekilde seçilmelidir. Görüntü rekonstrüksiyonu kalp hızına göre değişir. Düşük hızlarda tek bir kalp siklusundan rekonstrüksiyon (parsiyel görüntü rekonstrüksiyonu) yapılırken, yüksek kalp hızlarında temporal rezolüsyonu artırmak için birden fazla sayıda kardiyak siklustan rekonstrüksiyon (çok segmentli rekonstrüksiyon) yapılır. Veri alma süresi 16-kesitli koroner BT anjiyografi’de 20-25 sn iken 64-kesitli ve çift tüplü sistemlerde 6-10 sn, 256-kesitli sistemde ise 1.5 sn düzeyindedir (92,93,94,97,98). Gelişen teknolojiyle birlikte veri alma süresinin kısalması uzun süre nefes tutamayan hastaların görüntülenmesine de olanak sağlamaktadır.

2.4.1.4. Görüntülerin yorumlanması

Elektrokardiyogram ile senkronize edilen BT veri kaydından, retrospektif olarak, RR aralığının yüzdesi olarak tanımlanan kalp siklusunun herhangi bir fazından görüntü rekonstrüksiyonu yapılabilir. İyi kalitede bir görüntü elde etmek için hareketin olmadığı uygun fazdan rekonstrüksiyon yapılması şarttır. Burada en önemli faktör kalp hızıdır; çünkü hareketsiz periyotların süresi kalp hızıyla ters orantılıdır. Kalp hızı 70 atım/dakikadan az olduğunda en iyi rekonstrüksiyon penceresi orta ve geç diyastol iken, 70 atım/dakikanın üzerindeki hızlarda geç sistol ve erken diyastoldur (99, 100). Gantri rotasyon zamanı 370 msn olan 16-kesitli BT cihazıyla yapılan bir çalışmada, 70 atım/dakikadan düşük kalp hızlarında RR aralığının %60’ının ve yüksek hızlarda ise %40’ının rekonstrüksiyon için en uygun faz olduğunu bildirmişlerdir (100). Bir başka çalışmada, EKG’deki T dalgasının zirve ve sonu arasına karşılık gelen izovolumetrik relaksasyon periyodunda (R-R aralığının %26-58) yapılan rekonstrüksiyonun, çok fazlı rekonstrüksiyonlar ile benzer sayıda kaliteli görüntü sağladığını bildirilmiş, rekonstrüksiyona bu fazla başlanmasını önerilmiştir (101). Daha sonra yüksek performanslı iş istasyonunda ince aksiyel kesitlerden 2 boyutlu maksimum intensite projeksiyon (MIP), multiplanar reformat (MPR) ve 3 boyutlu hacimsel gösterim formatında görüntüler oluşturulur. MPR ve MIP görüntülerde damar lümeni, damar duvarı ve kalp odacıkları değerlendirilirken, 3-boyutlu görüntülerde koroner arter anatomisi ve stenozlar değerlendirilmektedir.

2.4.2. Koroner Arter Kalsifikasyonu

Koroner kalsifikasyon, kemik mineralizasyonuna benzer şekilde hidroksiapatit yapısındaki kalsiyum fosfatın koroner arterlerde çökmesi ile meydana gelir. Kalsifikasyonun yokluğu aterosklerotik plağın varlığını dışlamamakla beraber koroner kalsifikasyon sadece aterosklerotik plakların varlığında izlenmektedir. Bununla birlikte kalsifikasyon derecesi ile koroner arterlerdeki lüminal darlık düzeyi her zaman korelasyon göstermez. Otopsi çalışmalarında koroner arterlerdeki toplam kalsifikasyon alanı ile plak alanı karşılaştırılmış, toplam koroner arter plak alanı ile koroner arter kalsifikasyonu arasında güçlü lineer bir korelasyon tespit edilmiştir. Ancak non-kalsifik plakların kalsifik plaklardan 5 kat daha fazla olması nedeniyle toplam plak alanı, toplam kalsifikasyon alanından daha fazla bulunmuştur (102).

Kontrastsız ÇKBT, koroner arterlerdeki kalsifikasyonların varlığı ve yayılımı ile o hastadaki kalsifik ve non-kalsifik toplam plak yükünün değerlendirilmesini sağlar (88,103). Koroner arter kalsifikasyon ölçümünde en sık kullanılan algoritma; geleneksel yarı-nicel skor olan, Agatston ve arkadaşlarının tanımladığı bir kesit değerlendirme yöntemidir (104). Bu yöntemle total kalsiyum yükü, bütün koroner arterlerdeki lezyonların tek tek toplamı şeklinde hesaplanır.

Kalsiyum skorlamada plak yükü ve anlamlı koroner arter hastalığı ihtimali, hesaplanan sayısal değerlere göre aşağıda belirtildiği şekilde sınıflandırılabilir:

- 0–10 aralığında; Ateroskleroz ihtimali ekarte edilemez. Negatif veya oldukça düşük ihtimal olmasına rağmen anlamlı obstrüktif hastalık için %5 veya daha az bir ihtimal bulunmaktadır.
- 11–100 aralığında; Hafif aterosklerotik plak yükü söz konusudur ve anlamlı obstrüktif hastalık ihtimalinin (%20'nin altında) düşük olması gerçeğine rağmen, ateroskleroz mevcudiyeti barizdir.
- 101–400 aralığında; En azından orta derecede ateroskleroz varlığı ve non-obstrüktif koroner arter hastalığı için yüksek ihtimal mevcuttur.
- 400'den daha yüksek skorlarda; İleri derecede aterosklerotik plak mevcuttur. En az bir damarda obstrüktif koroner arter stenozu olma ihtimali ve kardiyovasküler hastalık riski yüksektir.

2.4.3. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografinin klinik kullanımı

Koroner arter hastalığı kronik ilerleyici bir hastalık olup tüm gelişmelere rağmen en sık ölüm nedenleri arasında halen birinci sırada yer almaktadır. KAH'ın koroner spazm, embolizm ve vaskülit gibi seyrek nedenleri dışında kliniğe en sık yansması aterosklerotik plak şeklindedir. Damar duvarındaki aterosklerotik plak gelişimi lümendeki darlıktan çok daha önce başlamakta, plakların rüptürü sonucu lümen obstruksiyonuna bağlı akut koroner sendromlara yol açmaktadır (88,89). KAH'ın erken evrelerde tespit edilmesi, prognozun ve komplikasyon gelişiminin engellenmesi açısından önemlidir.

Koroner arter lümeninin değerlendirilmesinde altın standart konvansiyonel koroner anjiyografidir. Ancak bu yöntemin invazif olması, sadece lümen bilgisi vermesi, pozitif remodeling nedeni ile erken dönemde damar duvarındaki değişiklikleri göstermede yetersiz kalması gibi birçok dezavantajı mevcuttur. ÇKBT anjiyografi, invazif olmayan görüntüleme yöntemleri arasında uzaysal çözünürlüğü konvansiyonel koroner anjiyografiye en yakın olan güvenilir bir görüntüleme yöntemidir (97).

ÇKBT ile koroner arter lezyonları, pozitif - negatif remodeling varlığı, kalsifikasyon içeriği ve uzunluklarına göre değerlendirilir. Lezyonlar kalsifikasyon derecelerine göre non-kalsifik, miks ve kalsifik olarak, uzunluklarına göre ise diskret, tubuler ve diffüz olarak sınıflandırılırlar. KAH lezyonları yapılarına göre ise kararlı (stabil) ve hassas (anstabil) plak olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Kararlı plaklarda düz kas hücrelerinden oluşmuş kuvvetli bir fibroz başlık mevcuttur. Bu plakların inflamatuvar hücre sayısı ve sitokin içeriği az olduğundan inflamasyon dereceleri de düşüktür. Hassas plaklarda ise inflamatuvar ve ölü hücrelerin yansıra yoğun lipid birikimi içeren santral bir çekirdek mevcuttur. Bu tip plakların fibröz başlıkları frajil ve düzensiz olup rüptür gelişme riskleri yüksektir (90).

Tablo 2.5: KAH lezyonlarının kalsifikasyon ve uzunluklarına göre sınıflandırılması

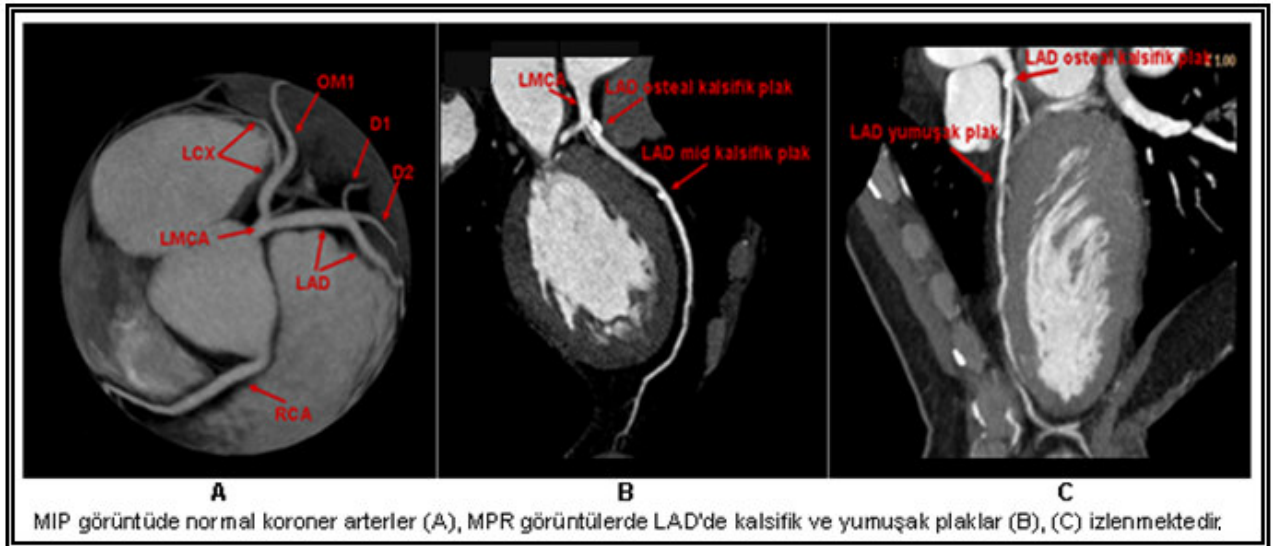
Kalsifikasyon derecelerine göre	Uzunluklarına göre
Non-kalsifik	Diskret (<10mm)
Miks (yumuşak bileşen + kalsifikasyon)	Tubuler (10-20mm)
Kalsifik	Diffüz (>20mm)

AHA aterosklerotik lezyon sınıflamasının ÇKBT görünüm özelliklerine göre modifikasyonu aşağıda belirtilmiştir (111)

- Tip I-II: Normale yakın duvar kalınlığı, kalsifikasyon yok
- Tip III: Diffüz veya ekzantrik intimal kalınlaşma, kalsifikasyon yok
- Tip IV-V: Fibröz başlık tarafından sarılmış lipid veya nekrotik çekirdeğin olduğu plak, kalsifikasyon olabilir.
- Tip VI: Yüzey irregülaritesi, hemoraji veya trombüsün olduğu kompleks plak
- Tip VII: Kalsifik plak
- Tip VIII: Lipid çekirdeğin olmadığı kalsifikasyonun olabileceği fibrotik plak

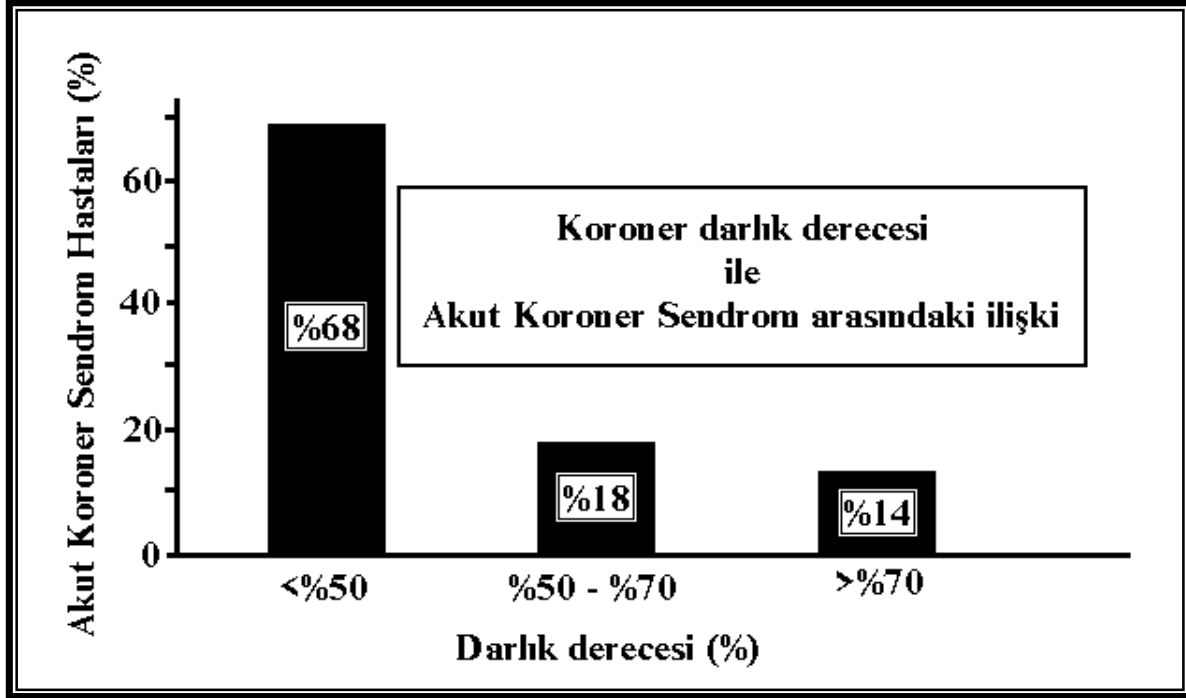
Akut koroner sendroma neden olan lezyonların yaklaşık %70'inin ciddi darlığa yol açmayan plaklardan kaynaklandığı, koroner olayları belirlemede darlık derecesinden ziyade plağın karakteristik özelliklerinin daha önemli olduğu öne sürülmüş, plaklar değerlendirilirken lüminal darlık derecelerinin yanısıra yapılacak morfolojik bir inceleme sayesinde, hastaların risk sınıflandırmasına ek bir katkı sağlanacağı öngörülmüştür (7-10).

Resim 2.2: ÇKBT anjiyografi ile normal ve plaklı koroner arter görüntüleri



ÇKBT anjiyografi ile yapılan çeşitli çalışmalarda non-kalsifik ve miks yapıdaki plakların, intravasküler ultrasonografi (IVUS) ile saptanan yüksek lipid içerikli - ince fibroz zar yapısına sahip yumuşak plaklarla ve akut koroner sendroma yol açan hassas plaklarla uyumluluk gösterdiği, kalsifik yapıdaki plakların ise daha çok stabil KAH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (105,106,107). Bununla birlikte revaskülarizasyon yapılan lezyonların çoğunluğu negatif remodeling sonucu ciddi darlığa yol açan plaklar olup bu tip lezyonlar pozitif remodeling gösteren plaklara oranla daha stabil yapıdadırlar (108). ÇKBT anjiyografi ile yapılan bir çalışmada; plak ciddiyeti, plak yerleşimi ve üç damar hastalığının mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğu, normal koroner varlığının ise düşük kardiyovasküler olay oranı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada normal koroner veya non-kritik plaklara sahip hastalarda 2 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite oranı %0.3 bulunurken kritik olmayan LMCA veya kritik darlığa sahip hastalardaki ölüm oranı %15 olarak bildirilmiştir (109).

Tablo 2.6: Koroner darlık derecesi ile akut koroner sendrom arasındaki ilişki (120)



Bir başka çalışmada ÇKBT anjiyografinin prognostik rolü araştırılmış, obstrüktif veya nonobstrüktif KAH varlığı, LAD ve LMCA'da kritik lezyon varlığı, plak içeren segment sayısı, kritik lezyon içeren segment sayısı ve miks plak içeren segment sayısının, kardiyovasküler olay gelişiminde bağımsız belirleyiciler olduğu, plak saptanmayan hastalarda ise prognozunun mükemmel bulunduğu ve ilk bir yılda hiçbir koroner olay gelişmediği bildirilmiştir (110). ÇKBT anjiyografinin miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi fonksiyonel bir incelemeye ek prognostik yararının araştırıldığı bir çalışmada ise, ÇKBT anjiyografinin; koroner lezyon varlığı, ciddiyeti ve yaygınlığını saptamasının yanısıra birarada kullanıldığında miyokard perfüzyon sintigrafisinin tek başına sağladığından daha fazla prognostik yarar sağladığı bildirilmiştir (111) .

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmamıza Şubat 2008 ile Aralık 2008 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran toplam 357 sistemik arteriyal hipertansiyon hastası alındı. Bu hastalardan 65'i önceden bilinen koroner arter hastalığının varlığı nedeniyle, 10'u ventriküler ve/veya supraventriküler aritmi nedeniyle, 9'u ise iyotlu kontrast madde kullanımının kontrendike olması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Geriye kalan 273 hasta hipertansiyon grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızın kontrol grubunu ise benzer yaş grubunda, KAH şüphesi ile ÇKBT anjiyografi planlanan 245 normotansif birey oluşturdu. Sistemik arteriyal hipertansiyon; antihipertansif ilaç kullanımı veya kan basıncının yüksek (>140/90 mm/hg) olması şeklinde tanımlandı. Hipertansiyon grubundaki hastalardan 69'u asemptomatik olmakla beraber kendi isteğiyle ÇKBT anjiyografi yaptırmak istedi. Hastaların 93'üne Rose anketine (WHO) (113) göre anjina veya anjinaya benzer semptomlar tanımlamaları nedeniyle ÇKBT anjiyografi yapıldı. Diğer hastalardan 27'sinde egzersiz elektrokardiyografi testi ve 10'unda farmakolojik stres ekokardiyografi yöntemi ile KAH açısından kesin sonuca varılamadığı için ÇKBT anjiyografi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 74'ü ise asemptomatik olmakla beraber planlanan non-kardiyak cerrahi öncesi kontrolsüz kan basıncına sahipti. Bu hastalara preoperatif kardiyak risk değerlendirilmesi amacı ile ÇKBT anjiyografi yapıldı. Aterosklerozun major risk faktörleri ise şu şekilde listelendi:

- Diabetes Mellitus (mevcut antidiyabetik ilaç kullanımı ya da tedavi edilmemiş diyabet varlığı)
- Hiperkolesterolemi (mevcut antihiperlipidemik kullanımı ya da tedavi edilmemiş hiperlipidemisi varlığı)
- Sigara (halen kullanan veya daha önce kullanmış olan)
- KAH aile öyküsü (birinci derece olmak koşulu ile 55 yaş altı erkek veya 60 yaş altı kadın akrabalarında KAH varlığı)
- Sol ventriküler hipertrofisi (LVH relative Wall Thickness (RWT) indeksi ile ölçüldü (114), RWT indeksi > 0.44 bulunan hastalar SVH kabul edildi)

3.2 Görüntüleme Protokolü ve Veri Toplama

Görüntüleme 64 - dedektörlü ÇKBT (Philips Brilliance, Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands) ile 0.2cm kesitlerle, 120kV voltaj ve 600-800 mAs akımla gerçekleştirildi. Optimize kalp hızı için β -blokerlerle farmakolojik premedikasyon yapıldı. Veri toplama sırasında dijital EKG ve işlenmemiş ÇKBT anjiyografi verileri ile beraber kaydedildi. ÇKBT anjiyografi yapılmadan önce kalsiyum yükünü hesaplamak üzere kontrastsız görüntüler alındı. Veriler normal postürlü hastalarda, 400 milisaniye (msn) tüp rotasyonu, 120kV ve 300 mA akımla, 64 x 0.5 mm kolimasyonla elde edildi. Vucud kitle indeksi yüksek (>30) olan hastalarda tüp akımı 135 kV'de 350- 500 mAs'a yükseltildi. Toplam tarama zamanına bağlı olarak, 80-110 ml non-iyonik kontrastlı materyal (Iomeron 400, Braccos. p. a., Milan, Italy) 50 cc saline bolus sonrası 5.0 ml/s ile ante-kubital vene verildi. Bolus zamanlaması için, inen aortada 130 Hounsfield ünite eşik ile otomatik pik geliştirme dedektörü kullanıldı. Görüntüler yaklaşık 10 saniyelik inspiratuar nefes tutma sırasında toplandı. Tüm anjiyografik veriler elde edildikten sonra %50-90 arasında, R-R intervalinin her %5'lik parçasında segmental rekonstrüksiyonlar elde edildi ve uygun özel bir bilgisayarlı çalışma ortamına aktarıldı.

3.3 Veri Analizi

Çalışmaya alınan tüm bireylerin koroner anjiyografik görüntüleri, tıbbi öykülerini bilmeyen uzman kardiyolog ve radyolog tarafından analiz edildi. Fikir ayrılığı durumunda bir başka uzman tarafından yeniden değerlendirme yapılarak ortak görüşün oluşması sağlandı. Görüntüleme kalitesi segment bazında 3 grupta (iyi, yeterli, zayıf) değerlendirildi. Gruplar; iyi (hareket, kalsifikasyon, sese bağlı hiçbir artefakt olmaması), yeterli (artefakt var ancak orta derece güvenilirlikte değerlendirme mümkün), zayıf (artefaktlar nedeniyle değerlendirme mümkün değil ya da çok düşük güvenilirlikte) şeklinde tanımlandı. Anjiyografik görüntüler American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) modifiye klasifikasyonuna uygun olarak değerlendirildi.

3.4 Plak tespiti.

Aterosklerotik plak varlığı Leber ve ark. belirttiği gibi kesitsel ve MPR görüntülerde, koroner damar lümeninde veya duvara bitişik olup çevreleyen perikardiyal dokudan ayrılan 1mm^2 'den büyük yapılar olarak tanımlandı (115).

3.5 Plağın stenotik etkisi.

Mümkün olan tüm koroner segmentler, darlık derecelerine göre, görsel olarak değerlendirildi. Damar lümeninde yol açtığı darlığın şiddetine göre lezyonlar iki gruba ayrıldı. Lümen içinde %50'nin altında darlık yapan lezyonlar non-stenotik, %50 ve üzerinde darlığa yol açan plaklar ise stenotik olarak kabul edildi. Hiç plak saptanmayanlar normal, bir ve üzerinde non-stenotik plağı olanlar non-obstruktif KAH, bir ve üzerinde stenotik plağı olanlar ise obstruktif KAH hastası olarak kabul edildi.

3.6 Plağın kompozisyonu

Aterosklerotik plaklar BT dansitelerine göre yumuşak, miks veya kalsifik plaklar şeklinde sınıflandırıldı. Kontrastlı damar lümenine göre daha düşük dansiteli olanlar yumuşak plak, daha yüksek dansiteli olanlar kalsifik plak, hem yumuşak hem de kalsifik bileşenler içeren plaklar ise miks plak şeklinde tanımlandı.

3.7 Koroner arter remodeling

Koroner arter remodeling; referans segment (lezyon proksimalindeki normal damar segmenti) ile karşılaştırıldığında plağın bulunduğu konumdaki damar çapı değişikliği şeklinde tanımlanır (116). Aterom plağının yerleştiği bölgede damar lümenini tıkamaksızın dışarı doğru genişlemesi pozitif remodeling, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi ise negatif remodeling şeklinde tanımlanır. Koroner anevrizma veya ektazi varlığında ise referans damar çapı, lezyonun proksimalindeki normal damarın çapı olarak belirlenir. Remodeling indeksi (RI) saptamak için kesitsel ve longitudinal rekonstrüksiyon görüntülemeleri kullanılır. RI; lezyon

çapı/referans çap şeklinde hesaplanır. Plak alanındaki çap referans segmentten en az %10 ve üzerinde ise pozitif remodelling olarak değerlendirilir (106,116).

3.8 Koroner kalsiyum skoru.

Koroner arterlerin kalsiyum skorları için Agatston metodu ile hesaplandı. Çalışmaya alınan denklere genel bir Agatston skoru tanımlanarak toplam dört grup belirlendi. (0=Grup 1, 1-100= Grup 2, 101-400=Grup 3 ve >400= Grup 4).

3.9 İstatiksel analiz

Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma şeklinde tanımlandı. Frekanslar yüzde olarak ifade edildi. Ordinal değişkenlerle (ek risklere sahip hastaların ÇKBT anjiyografi bulguları) Pearson ki-kare test ve Spearman korelasyon testleri kullanılarak karşılaştırılma yapıldı. Takiben Kendall's tau-b test ile gruplar arasındaki fark test edildi. $P < 0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. Fleiss sınıflandırmasına göre kappa istatistikleri kullanılarak, ÇKBT ile koroner anjiyografilerin okunması ve sonuçlar üzerindeki uzlaşısı test edildi. Kappa değerliği < 0.4 zayıf uzlaşısı, 0.4 ile 0.75 arası iyi bir uyumu, > 0.75 değerlik ise mükemmel uzlaşısı olarak kabul edildi. Multiple kardiyovasküler risk faktörleri ve KAH varlığı arasındaki ilişki basamaklı lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Bütün istatistiksel incelemeler SPSS for Windows (13.0, SPSS Company, Illinois, USA) istatistik programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Hipertansiyon ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Çalışmanın hipertansiyon grubunu oluşturan hastaların ortalama yaşı 55 ± 12 olup %71'i (n=194) erkek, %29'u (n=79) kadındı. Kontrol grubunu oluşturan normotansif bireylerin ortalama yaşı hipertansiyon grubuna benzer (52 ± 12) olup, deneklerin %84'ü (n=205) erkek, %16'sı (n=40) kadınlardan oluşmaktaydı.

Hipertansiyon hastaları ve normotansif kontrol grubu demografik özelliklerine ve kardiyovasküler risk faktörlerine göre Tablo 4-1'de karşılaştırılmıştır. Hipertansiyon grubuna göre kontrol grubundaki erkek bireylerin sayısı ($p < 0.05$) ve sigara içenlerin sıklığı ($p < 0.05$) daha yüksek bulundu. Ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları beklendiği gibi hipertansiyon grubunda yüksekti. Çalışmaya alınan hipertansiyon grubundaki hastaların %81'i (n=221) anti-hipertansif tedavi kullanmakla beraber %19'unda (n=52) kontrolsüz hipertansiyon mevcuttu. Kontrol ve hipertansiyon grupları arasında yaş, diyabet, hiperlipidemi ve aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.1: Hipertansiyon ve kontrol gruplarının demografik ve kardiyovasküler risk faktörlerine göre dağılımı.

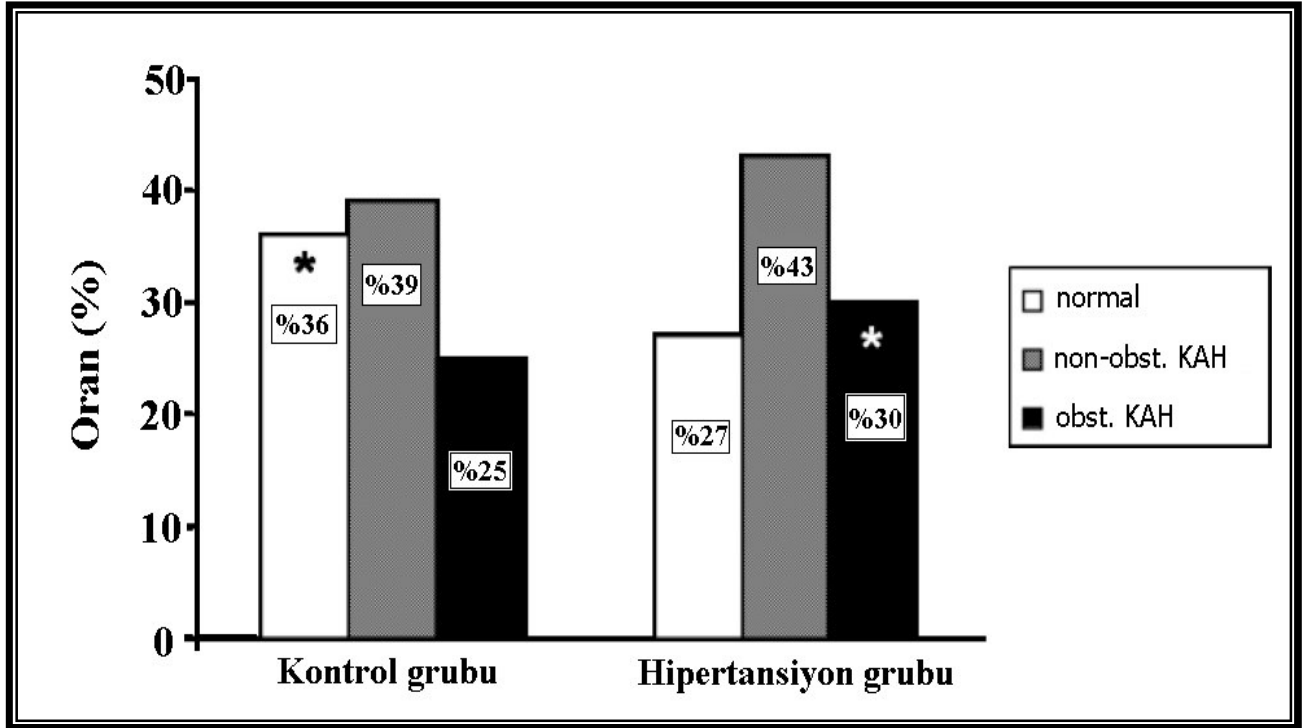
	Hipertansiyon grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş (yıl)	55 ± 12	52 ± 12	AD
Sistolik KB (mm/hg)	148 ± 21	122 ± 16	<0.05
Diyastolik KB (mm/hg)	82 ± 11	76 ± 11	<0.05
Erkek cinsiyet (n)	194 (%71)	205 (%84)	<0.05
Diyabet öyküsü (n)	57 (%21)	46 (%19)	AD
Sigara öyküsü (n)	92 (%34)	107 (%44)	<0.05
Aile öyküsü (n)	114 (%42)	113 (%46)	AD
Hiperlipidemi öyküsü (n)	137 (%50)	118 (%48)	AD
Anti-lipid tedavi (n)	104 (%76)	93 (%79)	AD

KB: Kan Basıncı, AD: anlamlı değil

4.2 Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi Sonuçları

Çalışmamızda kontrol grubunda 156 hastada (%64), hipertansiyon grubunda ise 200 hastada (%73) KAH saptandı. Her iki grupta tespit edilen normal koroner, non-obstruktif KAH ve obstruktif KAH oranları Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Kontrol grubundaki normal koroner arterlere sahip bireylerin sayısı hipertansiyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$) bulundu. Non-obstruktif KAH sıklığında her iki grup arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte, obstruktif KAH sıklığı hipertansiyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$) saptandı.

Şekil 4.1: Hipertansiyon ve kontrol gruplarındaki koroner arter hastalığının prevalansı



İki grup arasında obstruktif KAH ve normal koronerlere sahip bireyler arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi.

*İstatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) mevcut

Tekniğin gözlemci değişkenliğini test etmek için 25 hastanın ÇKBT anjiyografi verileri gelişigüzel seçilerek çalışmayı bilmeyen bir radyoloji uzmanı tarafından yeniden değerlendirildi. Farklı uzmanlar tarafından yapılan incelemelerde, tüm segmentlerin %97’sinin aynı şekilde yorumlandığı görüldü (Kappa değeri= 0.9).

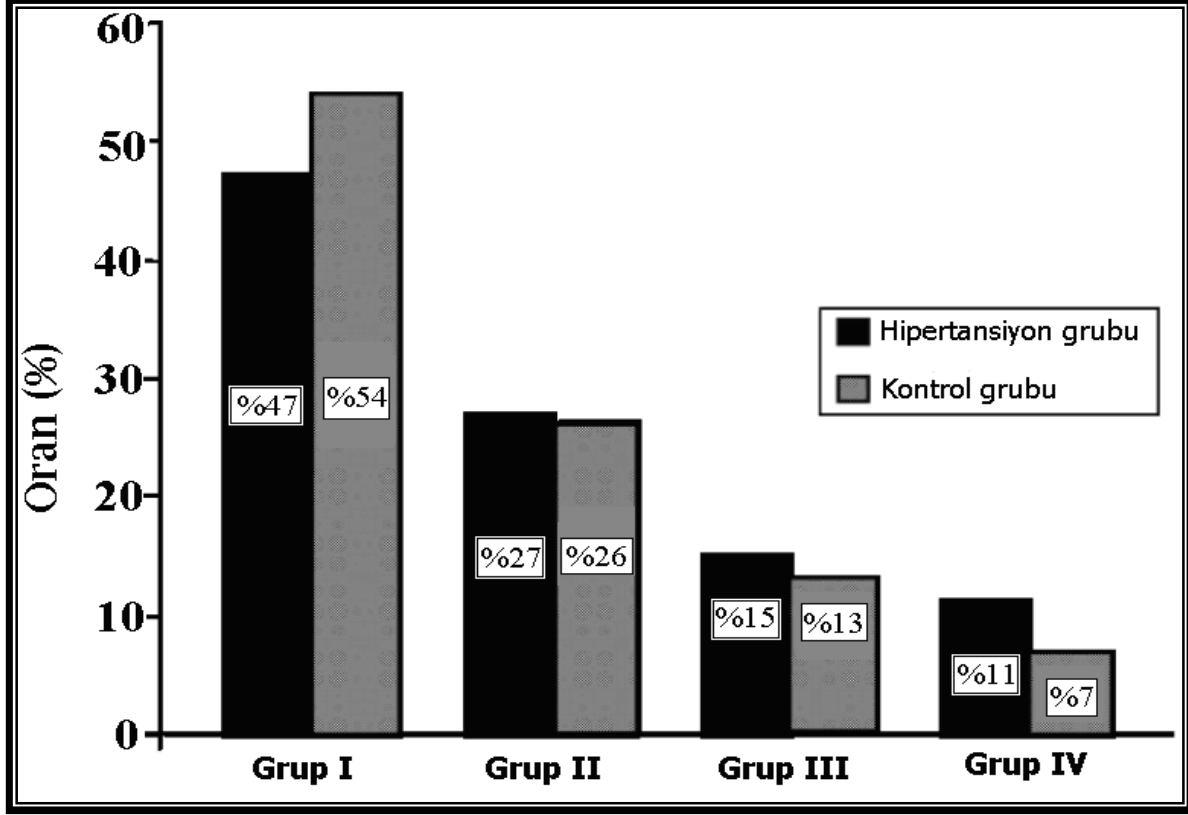
4.2.1 Plak özellikleri.

Hipertansiyon grubundaki 273 hastada incelenen toplam 4368 segmentin 4237'si (%97) analiz için yeterli bulunurken, 131 (%3) segmentte artefaktlar (hareket ve nefes almaya bağlı) nedeniyle yorum yapılamadı. ÇKBT anjiyografi ile hipertansiyon grubunda 1090 segmentte plak tespit edildi. Bunların 797'si (%73) non-obstruktif, 568'i (%52) yumuşak, 341'i (%31) mikst ve 181'i (%17) kalsifik plak materyali içermekteydi. 181 (%12) plakta ise pozitif remodelling tespit edildi. Analiz edilebilen segmentlerin sayısı hipertansiyon ve kontrol gruplarında benzer (2432 segment, toplamda %97) bulundu. Kontrol grubunda toplam 672 segmentte tespit edilen plakların 518'i (%77) non-obstruktif özellikte idi. Lezyonlarda 304 (%45) adet yumuşak plak, 246 (%37) adet mikst plak, 122 (%18) adet kalsifik plak ve pozitif remodelling gösteren 104 (%15) adet plak tespit edildi. Hipertansif ile kontrol grubu arasında plak özellikleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

4.2.2 Koroner kalsiyum skoru.

Koroner kalsiyum skoru; hipertansiyon grubunda 0 - 2734, kontrol grubunda ise 0 - 2295 arasında değişkenlik gösterdi. Agatston skoru ile KAH arasında güçlü bir ilişki ($r=0.7$, $p<0.0001$) saptandı. Hipertansiyon ve kontrol gruplarının Agatston skorlarına göre ayrıldığı toplam 4 grup Şekil 2'de gösterilmiştir. Anlamlı bir düzeye ulaşmamasına rağmen grup 4'deki hipertansif popülasyondaki hasta sayısı, kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Hipertansiyon grubunda KAH tespit edilen 200 hastadan 51'inde (%26) Agatston skoru sıfır bulundu. Bu hastaların 12'sinde obstruktif KAH'ın olduğu tespit edildi. Benzer şekilde kontrol grubunda KAH saptanan 156 bireyin 45'inde (%29) Agatston skor sıfır bulundu, bu bireylerin 5'inde obstruktif KAH olduğu tespit edildi.

Şekil 4.2 Hipertansiyon ve kontrol gruplarının Agatston skoruna göre dağılımı



Agatstone skorlarına göre belirlenen dört grup:

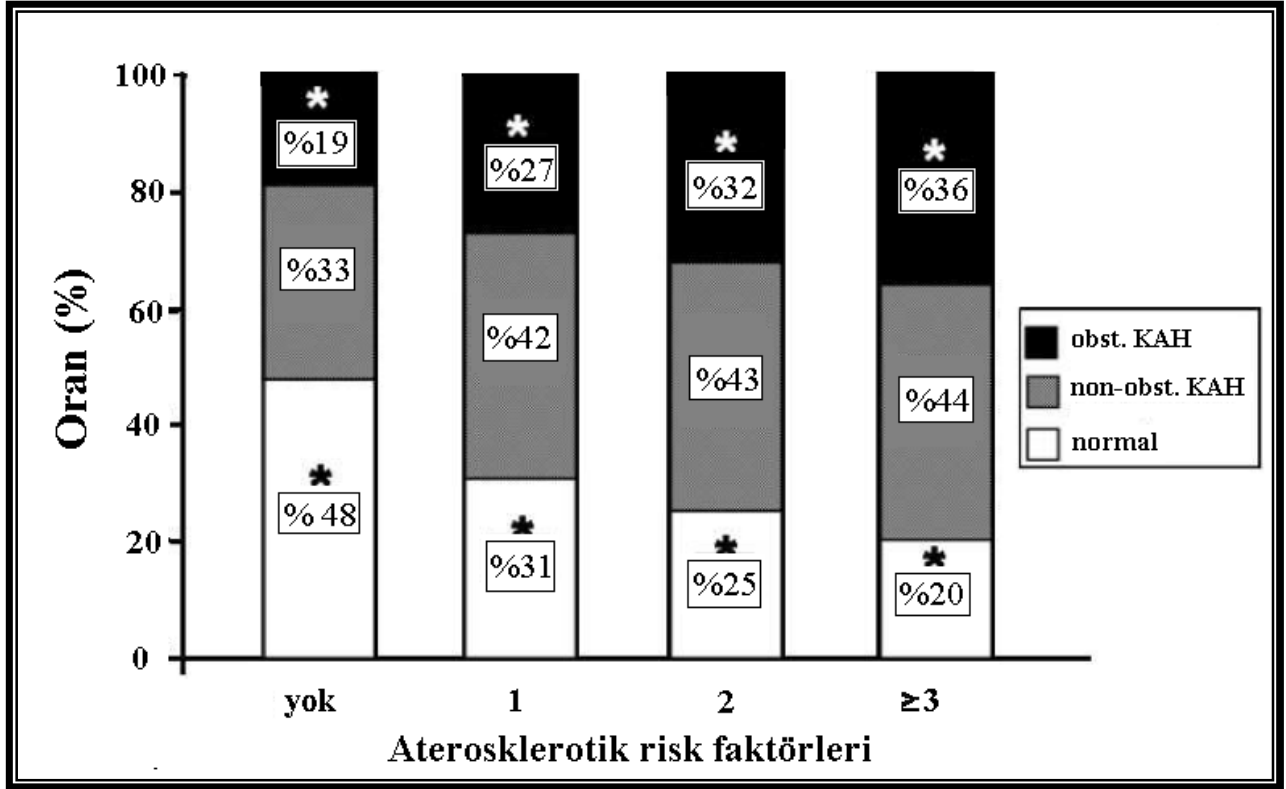
(0=Grup1, 1-100=Grup 2, 101-400=Grup 3, >400=Grup 4).

4.3 Koroner arter hastalığı risk faktörlerinin hipertansiyon grubunda etkileri

Hipertansiyon grubundaki hastalarda, eşlik eden ek aterosklerotik risk faktörlerinin sayısına göre toplam dört grup belirlendi. Hastalardan 21'i (%7.7) dışında tümünde hipertansiyona eşlik eden ek aterosklerotik risk faktörleri mevcuttu. Bu hastaların 75'inde (%27.5) 1 adet, 97'sinde (%35.5) 2 adet ve 80'inde (%31.3) ise 3 veya daha fazla KAH açısından major ek risk faktörü mevcuttu. Hipertansiyona eşlik eden risk faktörlerinin sayısına paralel olarak obstruktif KAH sıklığında artış, normal koroner arter sıklığında ise kademeli olarak azalma tespit edildi. Hipertansiyon grubundaki hastaların aterosklerotik risk faktörleri sayısına göre ayrıldığı gruplarda, normal koroner arterlerin sıklığı ile obstruktif KAH sıklığı arasında herbir grupta istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu (her grup için $p < 0.01$).

Şekil 4.3'te hipertansiyona eşlik eden ek risk faktörlerine göre; normal koroner, obstruktif KAH ve non-obstruktif KAH oranları gösterilmiştir. Grafikte açıkça görüldüğü gibi obstruktif KAH prevalansı hipertansiyona eşlik eden risk faktörü sayısı arttıkça anlamlı olarak yükselmektedir ($p<0.02$)

Şekil 4.3 Hipertansiyon grubunda eşlik eden risk faktörlerine göre KAH prevalansı

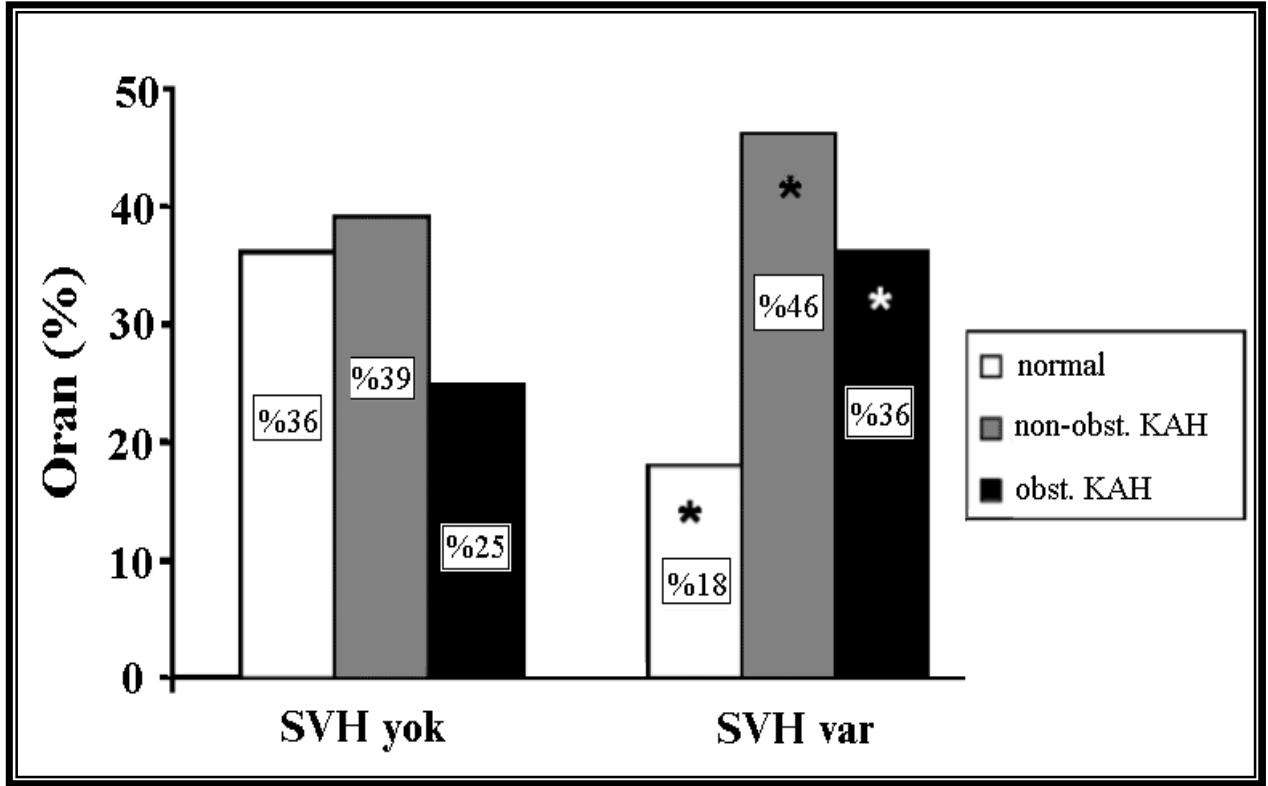


Obstruktif KAH prevalansı hipertansiyona eşlik eden risk faktörü sayısı arttıkça anlamlı olarak yükselmektedir.

*İstatiksel olarak anlamlı fark ($p<0.02$) mevcut

Hipertansiyon grubundaki 135 (%49) hastada SVH tespit edildi. Eşlik eden tüm risk faktörleri arasında sadece SVH varlığında; normal koroner, non-obstruktif KAH ve obstruktif KAH ayrımı yapılabildi. SVH olan grupta KAH prevalansı anlamlı olarak artmış, normal koroner arterlere sahip bireylerin sayısı ise anlamlı olarak azalmış izlenmektedir ($p<0.05$). Hipertansiyon grubundaki hastalarda SVH'nin varlığına göre yapılan KAH sıklığı Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Şekil 4.4 Hipertansiyon grubunda SVH varlığına göre KAH prevalansı



SVH olan grupta KAH prevalansı anlamlı olarak artmış, normal koroner arterlere sahip bireylerin sayısı ise anlamlı olarak azalmış izlenmektedir.

*İstatiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) mevcut

Multiple kardiyovasküler risk faktörleri ve KAH varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere yapılan çok değişkenli analizde, KAH açısından ileri yaş, erkek cinsiyet, SVH ve sigara içiciliği/öyküsü, belirgin bağımsız klinik belirleyiciler olarak bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Koroner arter hastalığının klinik belirleyicilerinin çok değişkenli analizi

	Odds oranı	%95 CI	P değeri
Yaş	1.1	1.0 - 1.2	<0.001
Erkek cinsiyet	5.4	1.8 - 16.5	<0.005
SVH	3.8	1.5 - 9.7	<0.01
Sigara kullanımı/öyküsü	3.1	1.0 - 9.3	<0.05

SVH: Sol ventrikül hipertrofisi, CI: güven aralığı

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon, ciddi komplikasyonlara yol açan sistemik bir hastalık olup toplumda sık görülmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre kardiyovasküler hastalıklara yol açan nedenler arasında hipertansiyon birinci sırada yer almaktadır (19). Bir meta analizde kan basıncının 115/ 75 mm/Hg'nın üzerinde seyretmesi ile KAH insidansının artış gösterdiği, sistolik kan basıncında her 20 mm/Hg ve diyastolik kan basıncında her 10 mm/Hg'lık artışın, KAH'a bağlı mortalite riskini 2 kat yükselttiği bildirilmiştir (65). Çalışmamızın sonuçlarının da doğruladığı gibi kan basıncı normal olan hastalara kıyasla hipertansif hastalar KAH gelişimi açısından daha büyük risk grubunu oluşturmaktadır. Normotansif kontrol grubunda erkek birey ve sigara kullananların sayısı daha fazla olmasına rağmen, hipertansiyon grubundaki obstruktif KAH prevalansı, kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulundu. Yapılan birçok çalışmanın verileri, hipertansiyon hastalarında KAH görülme sıklığının yüksek olduğu bildirmektedir (1-2,117). Bizim bulgularımızla uyumlu olarak, Schuif ve ark. tarafından yapılan, aterosklerozun saptanmasında ÇKBT anjiyografinin uygulanabilirliği konulu çalışmada hipertansiyon hastalarında yüksek oranda KAH varlığı tespit edilmiştir (118).

Son yıllarda hastalarda KAH'nın tespit edilmesinin yanısıra risk sınıflandırması yapılırken plağın morfolojik özelliklerinin bilinmeside büyük önem kazanmıştır. Akut koroner sendroma neden olan lezyonların yaklaşık %70'inin ciddi darlığa yol açmayan plaklardan kaynaklandığı, koroner olayları belirlemede darlık derecesinden ziyade plağın karakteristik özelliklerinin daha önemli olduğu bildirilmiştir (7-10). Bu nedenle plaklar değerlendirilirken lüminal darlık derecelerinin yanısıra yapılacak morfolojik inceleme ile risk sınıflandırmasına ek bir katkı sağlanacağı öngörülmüştür. Günümüze kadar plak anatomisine dair bilgiler IVUS ve otopsi çalışmalarına dayanmaktaydı. (119-122). Pekçok IVUS çalışması ile riskli plakların karakteristik özellikleri iyi bir şekilde tanımlanmakla beraber (121-123) non-invaziv olarak plak anatomisini araştırmak güçtür. Çünkü ÇKBT anjiyografiye kadar hiçbir inceleme tekniği koroner plakları görüntüleyememiştir. Günümüzde yüksek çözünürlüklü 64-kesitli teknoloji sayesinde koroner plakları tam olarak belirlemek mümkündür. IVUS tanımlarına benzer şekilde ÇKBT anjiyografide izlenen geniş lipid komponent, ağır kalsiyum eksikliği ve pozitif remodelling gibi belirli özellikler akut koroner olaylarla direkt ilişkili bulunmuştur. Böylece yüksek risk potansiyeline sahip plaklar saptanabilmiştir (117,124-128).

Çalışmamızda hipertansiyon grubundaki 273 hastada plakların karakteristik özelliklerini tanımladık. Önemle belirtilmesi gereken bir nokta; hipertansiyon grubunda tespit edilmiş plakların neredeyse yarısı non-kalsifik olup bu plaklarda daha fazla sıklıkta pozitif remodelling bulunmakta idi.

Çalışmamızın hipertansiyon grubunu oluşturan hastaların çoğunluğu çok sayıda ek kardiyovasküler risk faktörüne sahipti. İzole hipertansiyonu olan hasta sayısı sadece genelin %7.7'si iken hastaların %72'sinde 2 ve üzerinde eşlik eden risk faktörü mevcuttu. Bu arada hasta grubumuzun risk profili Framingham çalışmasının bulgularıyla büyük benzerlik (hipertansiyonu olan hastaların %80'inden fazlasında ≥ 1 kardiyovasküler risk faktörü, her iki cins için de neredeyse 1/3'ünde ≥ 3 ek risk faktörü) göstermekteydi (129). Hipertansif hastalardaki artmış KAH oranından ek risk faktörlerinin mevcudiyeti sorumlu olabilir. Buna karşın hipertansiyonu olan yetişkinler arasında ≥ 2 ek risk faktörü varlığı koroner olayların %50'sinden sorumluyken, sadece %5-14'ünde ek risk faktörü olmaksızın koroner olaylar meydana gelmiştir (129). Bulgularımız izole hipertansiyon hastalarına kıyasla iki veya üzerinde risk faktörü bulunduran hipertansif hastalarının KAH geliştirme risklerinin yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu yönündeydi. Ayrıca risk faktörlerinin sayısının artışı ile KAH'da kademeli olarak arttığı gözlemlendi. Bulgularımız önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu olup, hipertansiyon hastalarında ek risk faktörlerinin sayısı ile doğru orantılı olarak KAH sıklığının arttığı yönündedir (129,130).

Hipertansiyonda en sık gözlenen kardiyak patoloji, uzun süreli yüksek basınç veya hacim yüküne maruz kalmanın göstergesi olan SVH'dir. SVH'nin klinikte en fazla rastlanan nedeni hipertansiyondur. Hafif hipertansiyonda %12, uzun süreli hipertansiyonda ise %30 oranında SVH tespit edilmiştir (61). SVH gelişen hastalarda kardiyovasküler risk belirgin olarak artış gösterdiğinden, SVH'li hipertansif hastaların yakından takibi gerekmektedir. SVH varlığında genel mortalitenin 4 kat, kardiyovasküler mortalitenin ise 7-9 kat arttığı bildirilmiştir (62). Framingham kalp çalışmasında, sol ventrikül kütesinin en yüksek olduğu %25'lik kesimde kardiyovasküler olay gelişme riskinin kadınlarda 4 kat, erkeklerde ise 3 kat artmış olduğu tespit edilmiştir (63). Çalışmamızın ilginç bir sonucu olarak hipertansiyon grubunda; normal koroner, non-obstrükte ve obstrükte KAH ayrımındaki tek parametre olarak SVH saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında hipertansif popülasyonda yalnız kan basıncını düşürmeye odaklanmaktan ziyade, başta SVH'li hastalar olmak üzere multiple ek risk faktörlerine sahip tüm hastalar için, global kardiyovasküler risklerin tespit edilmesinin önemine inanıyoruz. SVH'li hipertansif hastaların

yüksek riskli grup içinde tanımlanmasını ve subklinik ateroskleroz açısından non-invaziv tarama yapılmasını öneriyoruz.

Koroner kalsifikasyon, aterosklerotik süreçte kemik mineralizasyonuna benzer şekilde, hidroksiapatit yapısındaki kalsiyum fosfatın koroner arterlerde çökmesi ile meydana gelir. Çalışmamıza alınan tüm hastalara koroner kalsiyum skorlaması yapıldı. Önceleri kalsiyum skorlamasının aterosklerozun saptanmasında duyarlı bir tanı testi olduğu ifade edilmiş (131), pek çok çalışmayla koroner arter kalsiyum skorları ile KAH arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (132,133). Bu bilgiler, çalışmamızın hipertansiyon grubundaki Agatston skoru ≥ 400 olan hastaların neden daha yüksek obstruktif KAH'a sahip olduğu açıklayabilmektedir. Bununla birlikte koroner kalsiyum skorlaması, yumuşak ve mikst plakların varlığında, KAH sıklığını olduğunun altında gösterebilir.

Otopsi çalışmalarında koroner arterlerdeki toplam kalsifikasyon alanı ile plak alanı karşılaştırılmış, non-kalsifik plakların kalsifik plaklardan 5 kat daha fazla olması nedeniyle toplam plak alanı, toplam kalsifikasyon alanından daha fazla bulunmuştur (102). Aterosklerotik plaklar, 64-kesitli BT anjiyografi yöntemi ile erken aşamalarda ve henüz kalsifikasyon oluşmadan bile tespit edilebilir. Çalışmamızda ÇKBT anjiyografi yöntemi ile hem hipertansif hemde kontrol gruplarında koroner kalsifikasyon olmaksızın KAH tespit edildi. Yakın zamanda Scholte ve ark. diyabetik hastalarda ÇKBT ile plak yapısı ve kalsiyum skorunu hesaplandığı bir çalışmada; KAH olan hastaların %55'inde sıfır ya da düşük kalsiyum skoru (<10) tespit edildi (15). Şüpheli akut koroner sendromu olan 40 hastalık bir başka çalışmada ise hastaların 13'ünde (%33) saptanabilir koroner kalsiyum bulunmazken, bu 13 hastanın 11'inde (%85) ÇKBT anjiyografi ile KAH tespit edildi (128). Çalışma grubumuzda koroner kalsifikasyonu olmayanlarda KAH tespit edilmesinin nedeni, gözlemlenen plakların çoğunluğunun yumuşak veya mikst yapıda olmasıyla açıklanabilir. Bu bulgular, önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi KAH saptamada, ÇKBT anjiyografinin kalsiyum skoruna üstünlüğünü vurgulamaktadır.

Çalışmamızda açıklanması gereken bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Hipertansiyon tanısı hastaların anamnez ve tedavilerine dayanılarak konulmuştur. Ayaktan kan basıncı ölçümü ile hipertansiyon evrelemesi yapılarak KAH açısından yüksek riskli hastaların belirlenebilme olasılığı artırılabilir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgularla bu yöntemin klinik uygulamadaki

başarısını belirlemek güçtür. Bu nedenle gelecekte erken evre ve geç evre hipertansifler gibi ayrı hasta grupları ile yapılacak ÇKBT anjiyografi çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Hipertansiyon, ateroskleroz zemininde arter duvarındaki kalsifikasyonun ilerlemesini indüklemekte ve bu kalsifikasyonların ÇKBT anjiyografide artefaktlara yol açtığı bilinmektedir. Bu durum kan basıncı normal olan bireylere göre hipertansiyon hastalarında tekniğin özgüllüğünde düşüklüğe yol açabilir. Bununla birlikte ÇKBT anjiyografinin tanısal üstünlüğüne hipertansiyonun etkisini konu alan yeni bir çalışmada, kan basıncı normal bireylerde olduğu gibi benzer yüksek duyarlılık ve özgüllük bildirilmiştir (134).

Tüm kronik renal hastalıklar hipertansiyonla yüksek sıklıkla ilişkilidir ve hipertansiyon renal hasarın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Buna bağlı olarak hipertansif popülasyonda yüksek serum kreatinin seviyesi beklenmektedir. Renal kontraendikasyonlar sebebiyle az sayıdaki bir hasta grubunu çalışmanın dışında tutmamıza rağmen, normotansif kontrol grubuna oranla hipertansiyon hastalarında iyotlu kontrast kullanımı ÇKBT anjiyografi uygulamasını sınırlandırmıştır.

Son olarak, asemptomatik bireylerin potansiyel adaylar olarak düşünüldüğünde, ÇKBT yapılan kişilerde oldukça yüksek olan radyasyon dozu önemli bir engeldir. Bununla birlikte, yeni filtrelerin kullanıma girmesiyle radyasyon dozu önemli ölçüde azalacaktır.

6. SONUÇ

SVH ve multiple ek aterosklerotik risk faktörleri olan hipertansiyon hastalarında KAH prevalansı yüksek bulunmuştur. Seçilmiş yüksek riskli hipertansif hastalarda, takip yöntemlerini geliştirmek ve aterosklerozun karakteristik yapısının erken tespiti ile koroner olayların önüne geçebilmek için ÇKBT anjiyografi güvenilir ve non-invaziv bir yöntemdir.

7. KAYNAKLAR

1. Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765–774.
2. Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, Wentworth DN, McDonald RH, Smith WM. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1988;77:504–514.
3. Hypertension control. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1996;862:1–83.
4. Pringle SD, Dunn FG, Lorimer AR, Mc Killop JH. The role of nuclear cardiology in hypertension. *Nucl Med Commun*. 1994;15:4–8.
5. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:43–51.
6. Aguirre JM, Rodriguez E, Ruiz DA, Urrengoetxea J, Faus JM, Caso R, Iriarte M. Segmentary coronary reserve in hypertensive patients with echocardiographic left ventricular hypertrophy, gamma-graphic ischaemia and normal coronary angiography. *Eur Heart J*. 1993;14(Suppl J):25–31.
7. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-8.

8. Ambrose JA, Tannenbaum 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.
9. White CW, Wright CB, Doty DB, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819-24.
10. Kullo IJ, Edwards WD, Schwartz RS. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. *Ann Intern Med* 1998;129:1050-60.
11. Ohnesorge B, Becker C, Flohr T, Reiser MF, Multislice CT in cardiac imaging: technical principles, clinical application and future developments. Berlin:Springer-Verlag, 2002; 3-109
12. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, George C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1430-35
13. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:552-7
14. 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. *EurHeart J*. 2005;26:1482-1487.

15. Scholte JHA A, Schuijf DJ, Kharagjitsingh AV, Jukema W, Pundziute G, Van der Wall EE, Bax J. Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart*. 2007; Epub ahead of print.

16. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, Wintersperger B, Reiser M, Becker CR, Steinbeck G, Boekstegers P. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 46:147-54

17. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, Runza G, McFadden EP, Baks T, Serruys PW, Krestin GP, de Feyter PJ. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation*. 2005;112:2318-23

18. Pugliese F, Mollet NR, Runza G, van Mieghem C, Meijboom WB, Malagutti P, Baks T, Krestin GP, Defeyter PJ, Cademartiri F. Diagnostic accuracy of non-invasive 64- slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *EurRadiol* 2006;16:575-82.

19. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life, Geneva, Switzerland: World Health Organization-2002.

20. Guidelines Committee. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1015–1118.

21. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972; 52: 570-83.

22. Black HR, Bakris GL, Elliot WJ. Hipertansiyon: Epidemiyoloji, patofizyoloji, tanı ve tedavi. Hurst's The Heart Türkçe. İstanbul: And Yayıncılık;2002. s.1553-604.
23. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1436-1442.
24. Burt VL, Whelton P, Brown C, et al. Prevalance of hypertension in the US adult population. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995; 25:305-313.
25. Blumenfeld JD, Laragh JH. Hypertension and the kidney. In: Brenner BM (Ed). Brenner & Rector's The Kidney. 8 th ed. Philedelphia: Saunders Co;2008.p.1465-527.
26. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European Countries, Canada and the United States. JAMA 2003;289:2363-9.
27. Altun B. et al. Prevalence awareness treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens, 2005. 23(10): 1817-23.
28. Arici M. et al. Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. J Hypertens. 2010; 28(2):240-4.
29. Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF, et al. The first report of the systolic and pulse pressure. Working group on systolic and pulse pressure. J. Hypertens. 1999; 17:3-14.

30. Laurent S, Cockcroft J, Wilkinson I, et al. On Behalf of the European network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart Journal*. 2006; 27:2588-2605.
31. Kaplan NM. Primary Hypertension: Pathogenesis. In: Kaplan NM (Ed.). *Clinical hypertension*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, A Waverly Co; 1998. p.41-99.
32. Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:ch.4.
33. Işık E. Esansiyel hipertansiyonun etiyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri*, 2005. 33 (6-11).
34. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*, 1992. 71(1): p. 169-80.
35. Krushkal J, Xiong M, Ferrell R, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Linkage and association of adrenergic and dopamine receptor genes in the distal portion of the long arm of chromosome 5 with systolic blood pressure variation. *Hum Mol Genet*, 1998. 7(9): p. 1379-83.
36. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Féry I, Charru A, Clauser E, Tiret L, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*, 1994. 24(1): p. 63-9.
37. Fornage M, Amos CI, Kardia S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation*, 1998. 97(18): p. 1773-9.

38. Timmermann B, Mo R, Luft FC, Gerds E, Busjahn A, Omvik P, Li GH, Schuster H, Wienker TF, Hoehe MR, Lund-Johansen P. Beta-2 adrenoceptor genetic variation is associated with genetic predisposition to essential hypertension: The Bergen Blood Pressure Study. *Kidney Int*, 1998. 53(6): p. 1455-60.
39. Siffert W, Roskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, Sharma AM, Ritz E, Wichmann HE, Jakobs KH, Horsthemke B. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet*, 1998. 18(1): p. 45-8.
40. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J*, 1998. 19 Suppl F: p. F14-8.
41. Julius S and M. Valentini, Consequences of the increased autonomic nervous drive in hypertension, heart failure and diabetes. *Blood Press*, 1998. Suppl 3: p. 5-13.
42. Calhoun DA, Bakir SE, Oparil S. Esansiyel hipertansiyonun etyoloji ve patogenezi (çeviri: Ülker T, Yüksel A, Talay M, Kahramanoğlu M). Dursun AN (Editör). Crawford Kardiyoloji. İstanbul: And Yayıncılık; 2003. s.3.1.1-3.1.10.
43. Grassi G and G Mancia. Neurogenic hypertension: is the enigma of its origin near the solution? *Hypertension*, 2004. 43(2): p. 154-5.
44. Egan BM, Basile J, Chilton RJ, Cohen JD. Cardioprotection: the role of beta-blocker therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2005. 7(7): p. 409-16.

45. Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M, et al. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003;41:237.
46. Googfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649-54.
47. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Brief Review*, 1999; 33: 613-621
48. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasocanstriction – volume relationship. *J. Hypertens.* 1988; 6: 763-777.
49. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension*, 1997. 30(5): p. 1144-9.
50. Schiffrin EL, Deng LY, Sventek P, Day R. Enhanced expression of endothelin-1 gene in resistance arteries in severe human essential hypertension. *J Hypertens*, 1997. 15(1): p. 57-63.
51. Sakurai T, Yanagisawa M, Takawa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, Masaki T. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature*, 1990. 348(6303): p. 732-5.
52. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *Bosentan Hypertension Investigators. N Engl J Med* 1998;338:784-90

53. Nakov, R., E. Pfarr, and S. Eberle, Darusentan: an effective endothelinA receptor antagonist for treatment of hypertension. *Am J Hypertens*, 2002. 15(7 Pt 1): p. 583-9.
54. Tschudi MR, Criscione L, Novosel D, Pfeiffer K, Lüscher TF. Antihypertensive therapy augments endothelium-dependent relaxations in coronary arteries of spontaneously hypertensive rats. *Circulation*, 1994. 89(5): p. 2212-8.
55. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-63.
56. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999;107:479-87.
57. Mancia G. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2007. 28(12): p. 1462-536.
58. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension*, 1993. 21(6 Pt 2): p. 929-33.
59. Moreau P, d'Uscio LV, Shaw S, Takase H, Barton M, Lüscher TF. Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy: reversal by ET(A)-receptor antagonist. *Circulation*, 1997. 96(5): p. 1593-7.
- 60 Fisher NDL., Williams GH. Hypertensive Vascular Disease. Ed: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL Harrison's Principles of Internal Medicine 16 th Edition pp. 1467-1469, Mc Graw-Hill Company NewYork, USA, 2005.

61. Laufer E, Jennings GL, Korner PI, Dewar E. Prevalence of cardiac structural and functional abnormalities in untreated primary hypertension. *Hypertension*, 1989; 13(2): 151-162.
62. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality—results from the Framingham Study. *Cardiology*, 1992; 81(4-5):291-298.
63. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 1990. 322(22): p. 1561-6.
64. Ichigi Y, Takano H, Umetani K, Kawabata K, Obata JE, Kitta Y, Kodama Y, Mende A, Nakamura T, Fujioka D, Saito Y, Kugiyama K: Increased ambulatory pulse pressure is a strong risk factor for coronary endothelial vasomotor dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45(9):1461-1466.
65. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
66. Mohan S, Campbell NRC. Salt and high blood pressure. *Clinical Science* 2009;117:1–11.
67. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-76.

68. Frick MH, Valle M, Harjola PT. Progression of coronary artery disease in randomized medical and surgical patients over a 5 year angiographic follow-up. *Am J Cardiol* 1983, 52:681-85.
69. Onat A. Eriřkinlerimizde kalp hastalığı prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. *Türk erişkinlerinde kalp sağlığı*, 2005; Yelken Basım, İstanbul: 20-27.
70. Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, Timurkaynak T, Akata D, Ünlü M. Koroner arter hastalığı 1. *Gazi Tıp Dergisi*. 2006;17(1):1-33
71. Hansson G.K.: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 2005 352;1685–95.
72. Houtkamp MA, de Boer OJ, van der Loos CM, van der Wal AC, Becker AE. Adventitial infiltrates associated with advanced atherosclerotic plaques structural organization suggests generation of local humoral immune responses, *J Pathol* 2001 193;263–269.
73. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, Komatsu R, Ikura Y, Ogami M, Shimada Y, Ehara S, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes, *Circulation* 2002 106;2894–2900.
74. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev* 1983;63:1-205.
75. Buja LM, Allisre HA: Coronary Artery Disease, in *Cardiovascular Medicine* (edited by JT Willerson, JN Cohn) Churchill Livingstone 1995 page 316-33.

76. Libby P. Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 420 (2002);868-74.
77. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis, *Circulation* 2002 105;297–303.
78. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. 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(5):1355–74
79. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 September 2002
80. Sadler TW, Langmans medical embryology, Baltimore: Williams & Wilkins 2004: 175–183.
81. Baim DS, Grossman W. Coronary angiography. Cardiac catheterization, angiography, and intervention. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996; 183–208.
82. Vogl TJ, Abolmaali ND, Diebold T, Engelmann K, Ay M, Dogan S, Wimmer-Greinecker G, Moritz A, Herzog C. Techniques for the detection of coronary atherosclerosis: multi-detector row CT coronary angiography. *Radiology* 2002; 223: 212–220.

83. Schanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1756–1824.
84. Miller SW. Normal angiographic anatomy and measurements. *Cardiac angiography* Boston, Mass: Little, Brown Library of Radiology, 1984; 51–71.
85. Schweiger MJ. Coronary angiography. In: Uretsky BF, eds. *Cardiac catheterization: concepts, techniques and applications*. Malden, Mass: Blackwell Science, 1997; 196–260.
86. Danias PG, Stuber M, McConnell MV, Manning WJ. The diagnosis of congenital coronary anomalies with magnetic resonance imaging. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 621–626.
87. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1493–1501.
88. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; 362: 801-9.
89. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
90. Lutgens E, van Suylen RJ, Faber BC, Gijbels MJ, Eurlings PM, Bijnens AP, Cleutjens KB, Heeneman S, Daemen MJ. Atherosclerotic plaque rupture: local or systemic process? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2123–2130.

91. Mahesh M, Cody DD. Physics of cardiac imaging with multiplerow detector CT. *Radiographics* 2007; 27: 1495-509.
92. Oncel D, Oncel G, Tastan A. Effectiveness of dual-source CT coronary angiography for the evaluation of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation: initial experience. *Radiology* 2007; 245: 703-11.
93. Johnson TR, Nikolaou K, Busch S, Leber AW, Becker A, Wintersperger BJ, et al. Diagnostic accuracy of dual-source computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease. *Invest Radiol* 2007; 42: 684-91.
94. Chartrand-Lefebvre C, Cadrin-Chenevert A, Bordeleau E, Ugolini P, Ouellet R, Sablayrolles JL, et al. Coronary computed tomography angiography: overview of technical aspects, current concepts, and perspectives. *Can Assoc Radiol J* 2007; 58: 92-108.
95. Pannu HK, Flohr TG, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in multi-detector row CT evaluation of the coronary arteries: principles, techniques, and anatomy. *Radiographics* 2003; 23 Spec No: S111-25.
96. De Feyter PJ, Meijboom WB, Weustink A, Van Mieghem C, Mollet NR, Vourvouri E, et al. Spiral multislice computed tomography coronary angiography: a current status report. *Clin Cardiol* 2007; 30: 437-42.
97. Hamon M, Morello R, Riddell JW, Hamon M. Coronary arteries: diagnostic performance of 16-versus 64-section spiral CT compared with invasive coronary angiography-meta-analysis. *Radiology* 2007; 245: 720-31

98. Kido T, Kurata A, Higashino H, Sugawara Y, Okayama H, Higaki J, et al. Cardiac imaging using 256-detector row four-dimensional CT: preliminary clinical report. *Radiat Med* 2007; 25: 38-44.
99. Giesler T, Baum U, Ropers D, Ulzheimer S, Wenkel E, Mennicke M, et al. Noninvasive visualization of coronary arteries using contrastenhanced multidetector CT: influence of heart rate on image quality and stenosis detection. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 911-6.
100. Bley TA, Ghanem NA, Foell D, Uhl M, Geibel A, Bode C, et al. Computed tomography coronary angiography with 370-millisecond gantry rotation time: Evaluation of the best image reconstruction interval. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 1-5.
101. Kantarcı M, Ceviz N, Durur I, Bayraktutan U, Karaman A, Alper F, et al. Effect of the reconstruction window obtained at the isovolumic relaxation period on the image quality in electrocardiographic- gated 16-multidetector-row computed tomography coronary angiography studies. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 258-61.
102. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam tomography and coronary atherosclerotic plaque area: A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157–2162.
103. Schoepf UJ, Becker CR, Hofmann LK, Yucel EK. Multidetector-row CT of the heart. *Radiol Clin North Am* 2003; 41: 491–505.
104. Janowitz WR, Agatston AS, Viamonte M Jr. Comparison of serial quantitative evaluation of calcified coronary artery plaque by ultrafast computed tomography in persons with and without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1-6.

105. van Velzen JE, Schuijf JD, de Graaf FR, et al. Plaque type and composition as evaluated non-invasively by MSCT angiography and invasively by VH IVUS in relation to the degree of stenosis. *Heart* 2009;95:1990-6.

106. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:319-26.

107. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J* 2008;29:2373-81.

108. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.

109. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1161-70.

110. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:62-70.

111. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, et al. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:623-32.

112. Leiner T, Gerretsen S, Botnar R, Lutgens E, Cappendijk V, Kooi E, van Engelshoven J. Magnetic resonance imaging of atherosclerosis. *Eur Radiol* 2005; 15: 1087–1099.

113. Rose G, Mc Cartney P, Reid DD. Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication. *Br J Prev Soc Med.* 1977;31:42-48.

114. Otto MC. *The Practise of Clinical Echocardiography.* Third Edition. Saunders, Elsevier, Philadelphia, 2007, pp194-95

115. Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K, Rist C, Reiser M, White C, Steinbeck G, Boekstegers P. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1241-1247.

116. Achenbach S, Ropers D, Hoffmann U, MacNeill B, Baum U, Pohle K, Brady TJ, Pomerantsev E, Ludwig J, Flachskampf FA, Wicky S, Jang IK, Daniel WG. Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:842-7.

117. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang IK, Ferencik M, Rahman AM, Cury RC, Abbara S, Joneidi-Jafari H, Achenbach S, Brady TJ. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Col Cardiol.* 2006;47:1655-62.

118. Schuijf JD, Bax JJ, Jukema JW, Lamb HJ, Vliegen HW, van der Wall EE, de Roos A. Noninvasive evaluation of the coronary arteries with multislice computed tomography in hypertensive patients. *Hypertension*. 2005 ;2:227-32.
119. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J*. 1983;50:127-34.
120. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3): 657-71.
121. von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS, Papatheodorou A, Herrmann J, Baumgart D, Haude M, Wieneke H, Ge J, Erbel R. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1864-70.
122. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S, Ito K, Yasumura Y, Miyatake K. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):106-11.
123. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000;101:598-603.

124. Schmid M, Pflederer T, Jang IK, Ropers D, Sei K, Daniel WG, Achenbach S. Relationship between degree of remodeling and CT attenuation of plaque in coronary atherosclerotic lesions: an in-vivo analysis by multi-detector computed tomography. *Atherosclerosis*. 2008;197:457-64.
125. Schuijf JD, Beck T, Burgstahler C, Jukema JW, Dirksen MS, de Roos A, van der Wall EE, Schroeder S, Wijns W, Bax JJ. Differences in plaque composition and distribution in stable coronary artery disease versus acute coronary syndromes; non-invasive evaluation with multislice computed tomography. *Acute Card Care* 2007;9:48-53.
126. Kitagawa T, Yamamoto H, Ohhashi N, Okimoto T, Horiguchi J, Hirai N, Ito K, Kohno N. Comprehensive evaluation of noncalcified coronary plaque characteristics detected using 64-slice computed tomography in patients with proven or suspected coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007;154:1191-8.
127. Feuchtner G, Postel T, Weidinger F, Frick M, Alber H, Dichtl W, Jodocy D, Mallouhi A, Pachinger O, Zur Nedden D, Friedrich GJ. Is there a relation between non-calcifying coronary plaques and acute coronary syndromes? A retrospective study using multislice computed tomography. *Cardiology*. 2008;110:241-8.
128. Henneman MM, Schuijf JD, Pundziute G, van Werkhoven JM, van der Wall EE, Jukema JW, Bax JJ. Noninvasive evaluation with multislice computed tomography in suspected acute coronary syndrome: plaque morphology on multislice computed tomography versus coronary calcium score. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:216-22.
129. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13:3S–10S.

130. Bachar GN, Atar E, Fuchs S, Dror D, Kornowski R. Prevalence and clinical predictors of atherosclerotic coronary artery disease in asymptomatic patients undergoing coronary multidetector computed tomography. *Coronary Artery Disease*. 2007;18:353-60.

131. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, c-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46: 158-165.

132. Ho JS, Fitzgerald SJ, Stolfus LL, Wade WA, Reinhardt DB, Barlow CE, Cannaday JJ. Relation of a coronary artery calcium score higher than 400 to coronary stenoses detected using multidetector computed tomography and to traditional cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol*. 2008;10:1444-7.

133. Hecht HS, Budoff MJ, Berman DS, Ehrlich J, Rumberger JA. Coronary artery calcium scanning: Clinical paradigms for cardiac risk assessment and treatment. *Am Heart J*. 2006;151:1139-46

134. Husmann L, Scheffel H, Valenta I, Schepis T, Gaemperli O, Aepli U, Siegrist PT, Leschka S, Desbiolles L, Stolzmann P, Marincek B, Alkadhi H, Kaufmann PA. Impact of hypertension on the diagnostic accuracy of coronary angiography with computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24:763-70.