

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MSCT (MULTISLICE COMPUTED  
TOMOGRAPHY) KULLANILARAK  
TANIMLANMIŞ KORONER ARTER  
HASTALIĞI İLE PLAZMA BNP (B-type  
NATRIURETIC PEPTIDE) DÜZEYİ  
ARASINDAKİ KORELASYON**

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF.DR. OĞUZ CAYMAZ

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Özlem ÖZBEK

İSTANBUL

2007

*Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geğen tüm hocalarıma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kardiyoloji Anabilimdalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet OKTAY'ın şahsında teşekkür ederim. Tez konusunu seğen, bilimsel konulardaki yardımlarıyla ęalıřmamı yönlendiren tez hocam Sayın Prof. Dr. Oğuz CAYMAZ'a, tezin geręekleřtirilmesinde maddi ve manevi katkılarından ötürü SONOMED Görüntüleme Merkezi ile sorumlu doktorları Uzm. Dr. Zafer KAYA, Uzm. Dr. Semih AYTAęLAR, Uzm. Dr. Tahsin GÜNEYSU ve Uzm. Dr. Deniz SEVİNę'e ve teknik konularda yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Nural BEKİROğLU'na teşekkürü borę bilirim.*

# KISALTMALAR

- ACE = Angiotensin Converting Enzyme (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim)
- ACEi = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü)
- ACS = Acute Coronary Syndrome (Akut Koroner Sendrom)
- AIIRB = Angiotensin II Receptor Blocker (Anjiyotensin II Reseptör Blokeri)
- ANP = Atrial Natriuretic Peptide (Atriyal Natriüretik Peptid)
- ASA = AsetilSalisilik Asid
- BMI = Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
- BNP = B-type Natriuretic Peptide (B-tipi Natriüretik Peptid)
- CABG = Coronary Artery Bypass Graft (Koroner Arter Bypass Grefti)
- CAD = Coronary Artery Disease (Koroner Arter Hastalığı)
- CaS = Calcium Scoring (Kalsiyum Skoru)
- CCB = Calcium Channel Blocker (Kalsiyum Kanal Blokeri)
- CHF = Congestive Heart Failure (Konjestif Kalp Yetersizliği)
- CNP = C-type Natriuretic Peptide (C-tipi Natriüretik Peptid)
- COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)
- cTnI = cardiac Troponin I (kardiyak Troponin I)
- CT = Computed Tomography (Bilgisayarlı Tomografi)
- Cx = Circumflex artery (Sirkumfleks arter)
- DM = Diabetes Mellitus (Diyabetes Mellitus)
- DNP = Dendroaspice Natriuretic Peptide (Dendroaspis Natriüretik Peptid)
- DTA = Diastolic Tension Arterial (Diyastolik Tansiyon Arteryel)
- ECG = Electrocardiography (Elektrokardiyografi)
- ENTIRE-TIMI-23 = Enoxaparin Tenecteplase-Tissue-Type plasminogen activator with or without glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor as REperfusion strategy in ST-segment Elevation myocardial infarction (ENTIRE)-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-23 trial
- FRISC-II = FRagmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease-II trial

GUSTO-IV = Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries trial  
HDL-c = High-Density Lipoprotein-cholesterol (Yüksek-Yoğunluklu Lipoprotein-kolesterol)

hs-CRP = high-sensitivity C-Reactive Protein (yüksek-sensitiviteli C-Reaktif Protein)

HT = Hypertension (Hipertansiyon)

ISED T = Interventricular Septum End Diastolic Thickness (İnterventriküler Septum Diyastol Sonu Kalınlığı)

ISEST = Interventricular Septum End Systolic Thickness (İnterventriküler Septum Sistol Sonu Kalınlığı)

LAD = Left Anterior Descending artery (Sol Ön İnen arter)

LDL-c = Low-Density Lipoprotein-cholesterol (Düşük-Yoğunluklu Lipoprotein-kolesterol)

LMA = Left Main Artery (Sol Ana Arter)

LPAD = Left Pulmonary Artery Diameter (Sol Pulmoner Arter Çapı)

LSED T = Lateral Septum End Diastolic Thickness (Lateral Septum Diyastol Sonu Kalınlığı)

LSEST = Lateral Septum End Systolic Thickness (Lateral Septum Sistol Sonu Kalınlığı)

LVDD = Left Ventricular Diastolic Dysfunction (Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu)

LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction (Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu)

LVH = Left Ventricular Hypertrophy (Sol Ventrikül Hipertrofisi)

MI = Myocardial Infarction (Miyokard İnfarktüsü)

MSCT = MultiSlice Computed Tomography (Çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi)

Nds = Nabız dakika sayısı

NO = Nitric Oxide (Nitrik Oksid)

NT-proBNP = N-Terminal proBrain Natriuretic Peptide (N-bitişli proBeyin Natriüretik Peptid)

OPUS-TIMI-16 = Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction-16 trial

OAD = Oral AntiDiabetic (Oral AntiDiyabetik)

PRISM = Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management

PTCA = Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (Perkutan Translüminal Koroner Anjiyoplasti)

PVMD = Pulmonary Vein Mean Diameter (Pulmoner Ven Ortalama Çapı)  
QCA = Quantitative Coronary Angiography (Kantitatif Koroner Anjiyografi)  
RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosterone System (Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi)  
RCA = Right Coronary Artery (Sağ Koroner Arter)  
RPAD = Right Pulmonary Artery Diameter (Sağ Pulmoner Arter Çapı)  
STA = Systolic Tension Arterial (Sistolik Tansiyon Arteriyel)  
STEMI = ST Elevation Myocardial Infarction (ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü)  
Non-STEMI = Non-ST Elevation Myocardial Infarction (ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü)  
TACTICS-TIMI-18 = Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction-18 trial  
tg = triglyceride (trigliserid)  
tc = total cholesterol (total kolesterol)  
USAP = UnStable Angina Pectoris (Kararsız Angina Pectoris)

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

**KISALTMALAR.....3 - 5**

**GİRİŞ.....7 - 8**

**GENEL BİLGİLER.....9 - 31**

**MATERYAL VE METOD.....32 - 33**

**BULGULAR.....34 - 54**

**TARTIŞMA.....55 - 71**

**ÖZET.....72 - 75**

**KAYNAKLAR.....76 - 84**

# GİRİŞ

Kalp ve damar hastalıkları, günümüzde, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen mortalite (ölüm) ve morbidite (işgörmezlik) nedenlerindedir (1).

Kalp ve damar hastalıkları; koroner kalp hastalıkları, inme, konjestif kalp yetersizliği (CHF), konjenital kalp hastalıkları, romatizmal kalp hastalıkları, hipertansif hastalıklar ve aritmiler gibi, kalbin ve kan damarlarının tüm hastalıklarını içeren hastalık grubudur (1).

Koroner kalp hastalıkları, kalbi besleyen koroner arterlerdeki daralmaya bağlı olarak gelişir. Koroner daralmalar sıklıkla ateroskleroza bağlı olup kalbin kan dolaşımının bozulmasına ve kalpte iskemi oluşmasına neden olur. Kalpte oluşan iskemi kararlı angina pectorise, kararsız angina pectorise (USAP), miyokard infarktüsüne (MI) veya ani ölümlere yol açabilir. MI geçiren ve hayatta kalan bir hastanın mortalite ve morbiditesi genel popülasyona göre 1,5-15 kat yükselmektedir (1). MI'ne bağlı ölümlerin %50'si olayın ilk saatinde gerçekleşmekte olup sıklıkla ventriküler fibrilasyon gibi aritmilere bağlıdır (2).

CHF, kalbin, organların ihtiyacı olan kanı yeterli derecede pompalayamaması durumudur. Birçok nedene bağlı olarak kalp kaslarının fazla çalışması veya zedelenmesi sonucunda oluşabilir. Kalp yetersizliği yapan nedenler arasında koroner arter hastalığı (CAD), hipertansiyon (HT), MI, kalp kapak hastalıkları, miyokarditler, endokarditler veya kalp kasının kendi primer hastalıkları sayılabilir (1).

BNP, hacim ve basınç yüküne yanıt olarak kardiyak ventriküllerden salgılanan peptid yapıda bir nörohormondur. Son yıllardaki çalışmalarda plazma BNP düzeyinin, özellikle CHF ile akut koroner sendrom (ACS) gibi kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir yeri olduğu ortaya konmuştur (105). Bunun yanısıra, BNP düzeyleri ile CAD varlığı ve ciddiyeti arasındaki yakın ilişkiye de dikkat çekilmiştir (102, 107, 119, 121).

MSCT, kalp-damar sistemine yönelik yeni geliştirilmiş noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Yakın dönemdeki çeşitli yayınlarda, MSCT'nin CAD varlığı ve ciddiyetini belirleyebildiği öne sürülmüş olup gelecekte, bilinen veya şüpheli koroner ateroskleroz yönetiminde etkin rol alacağı düşünülmektedir (93, 106).

Çalışmamızda, asemptomatik veya kararlı angina pectoris tanımlayan hastalarda, BNP düzeyi ile MSCT bulguları karşılaştırılarak, MSCT'nin CAD tanısındaki yeri ve iskemik/noniskemik durumlarda BNP salınım mekanizmasının sorgulanması amaçlanmıştır. Bunun yanısıra, yüksek-sensitiviteli C-Reaktif Protein (hs-CRP) düzeyleri dikkate alınarak CAD'daki inflamatuvar cevap değerlendirilmiştir.



# GENEL BİLGİLER

Son iki yüzyıl içindeki endüstriyel ve teknolojik gelişmeler ve bununla bağlantılı olan ekonomik ve sosyal geçişler, rahatsızlıklardan ve ölümlerden sorumlu olan hastalık oranlarında önemli değişikliklere yol açmıştır. Yirmibirinci yüzyıl başlarında olduğumuz şu günlerde, kalp ve damar hastalıklarının tüm dünya genelinde en önemli ölüm ve işgörmezlik nedeni olduğu kabul edilmektedir (1).

Mortalite ve morbiditede rol oynayan hastalıklardaki geçişler "Epidemiyolojik Geçiş" olarak bilinir. Epidemiyolojik geçiş, sosyal ve ekonomik güç ile sıkı ilişki içindedir (1).

Epidemiyolojik açıdan "risk faktörü", kişi veya toplum hayatının erken döneminde varolup hastalık gelişimine dair artmış risk ile ilişkili özelliktir. Söz konusu risk faktörü; davranış şekli (örn. sigara kullanımı), kalıtsal bir özellik (örn. aile hikayesi), veya laboratuvar ölçümü (örn. kolesterol) olabilir. Risk faktörünün neden olarak kabul edilmesi için, hastalık için öncelikli ve biyolojik açıdan akla yatkın olmalıdır. Günlük pratikte kullanılan pek çok risk faktörü sabit kademeli-cevap etkisi göstermiştir ve büyük hasta gruplarında gerçekleştirilen geniş prospektif çalışmalarla da, bu ilişki ortaya konmuştur (2).

Kalp-damar sağlığını tehdit eden ve hastalık oluşturan genetik, biyolojik, kişisel ve yaşam tarzı ile ilişkili çeşitli çevresel risk faktörleri üzerinde uzmanlarca fikir birliğine varılmıştır (1, 42, 59). Konvansiyonel aterosklerotik risk faktörleri; dislipidemi, sigara, HT, insülin direnci ve diyabetes mellitus (DM), fiziksel inaktivite, obesite ve hormonal durum olarak bilinir. Ancak, tüm koroner olaylar bahsedilen risk faktörlerine sahip kişilerde gelişmez; bazı şahıslarda izole hemostaz ve tromboz bozuklukları kritik rol oynar (34). Bu durum homosistein, fibrinojen, lipoprotein (a), fibrinolitik fonksiyon belirteçleri (örn. doku-tipi Plazminojen Aktivatörü [t-PA] ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 [PAI-1]) ve inflamasyon göstergeleri (örn. hs-CRP) gibi yeni aterosklerotik risk faktörlerini gündeme getirir (2).

# Kalp ve Damar Hastalık Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıktan korunma stratejilerinin temeli, hastalığa yol açan yaşam tarzı ve çevresel faktörleri değiştirmek ve yüksek riskli bireyleri belirleyip bu bireylerde özel önlemler almaktır. Kalp ve damar hastalığı çok faktörlü olduğundan, bireyin bütün risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi önem taşır. Tedavi planlanırken de amaç bütün risk faktörlerini birlikte düzeltmeye çalışmak olmalıdır (70). Günümüzde kabul edilen önemli risk faktörleri şunlardır:

**1- Dislipidemi:** Kanda total kolesterol (tc), LDL-kolesterol (LDL-c) ve trigliserid (tg) düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Yanısıra düşük HDL-kolesterol (HDL-c) de koroner kalp hastalığının güçlü bir göstergesidir. Bütün risk gruplarında sağlıklı yaşam alışkanlıklarının yerleştirilmesi temel hedeftir. Ayrıca risk faktörlerinin bütünü ele alınarak değiştirilebilir faktörlerin tümünü düzeltmek gereklidir. Yapılan çalışmalarda, özellikle yüksek riskli hastalarda tc değerlerinin 200 mg/dl altında tutulmasının yanısıra, LDL-c'ün de 100 mg/dl altında tutulmasının gerektiği gösterilmiştir (66). Yüksek riskli grupta tedavi hedeflerinden biri de tc/HDL-c oranını 5'in altına çekmek olmalıdır. Kolesterol düşürücü tedavinin gerek koroner kalp hastalığı bulunanlarda, gerekse bulunmayanlarda ölümü ve koroner olay gelişimini azalttığı çok sayıda klinik araştırma ve meta-analizde ortaya konmuştur (48, 70).

**2- Hipertansiyon:** Erişkinde sistolik kan basıncının (STA)  $\geq 140$  mmHg, diyastolik basıncın (DTA)  $\geq 90$  mmHg bulunması HT olarak tanımlanır. Yüksek normal kan basıncı 130-139/85-89 mmHg olarak kabul edilir. STA  $\geq 140$  mmHg ve DTA  $< 90$  mmHg bulunması izole sistolik HT varlığını ifade eder. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin 2004 yılında yaptığı çalışmada, ülke genelinde HT prevalansı % 31.8 bulunmuştur (1). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (29). HT, kadın ve erkekte, MI riskini 2-3 misli artırmaktadır. DTA'de 15 mmHg veya STA'de 25 mmHg'lık yükselme re-infarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 oranında yükseltir (11). Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır.

HT'da koroner kalp hastalığını oluşturan mekanizmalar arasında, STA ve DTA yüksekliği yanında, endotel disfonksiyonu, anjiyotensin II aktivitesinin artışı, lipoprotein(a) yüksekliği vardır. HT'da koroner kalp hastalığı riskinin arttığını gösteren etkenler; nabız basıncında artış: ( $\geq 63$  mmHg olması), mikroalbuminüri (günde 30-300 mg), hiperürisemi, sol ventrikül hipertrofisi (LVH), dislipidemi, DM, obesite ve hs-CRP yüksekliği şeklindedir. Türk Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Kılavuzu'na göre her yaş için hedef kan basıncı  $<140/90$  mmHg, DM varlığında  $<130/80$  mmHg, proteinürisi günde  $>1$ gr olan tüm hipertansiyonlularda  $<125/75$  mmHg olmalıdır (50, 70).

**3- Diabetes mellitus:** DM, bir risk faktörü olmanın yanı sıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşır. Diyabetik olgularda ateroskleroz daha sık ve erken yaşta görülür. DM özellikle kadınlarda yaş ve menapozdan bağımsız olarak CAD riskini artırır. CAD sıklığı diyabetik erkeklerde 2, kadınlarda 4 kat daha fazladır. Diyabetik olgulardaki kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışında; CAD yaygınlığı, koagülasyon ve fibrinoliz bozuklukları ve trombosit fonksiyon bozuklukları rol oynar. Ayrıca hiperglisemi de, glikozilasyon son ürünlerinin damar duvarında birikimini artırarak doğrudan toksik etki gösterir ve endotel disfonksiyonuna yol açar. Amerikan Diyabet Derneği'nin kriterlerine göre açlık kan şekerinin  $>126$  mg/dl olması diyabet, 110-126 mg/dl olması ise bozulmuş açlık glukozu şeklinde tanımlanır (44, 61). Bozulmuş açlık glukozu olan hastaların bir çoğunda oral glukoz tolerans testi 2. saat değeri  $>200$  mg/dl'dir ve bu durum artmış CAD riski ile yakın ilişkilidir (70).

**4- Sigara:** Sigara kullanımı, kardiyovasküler hastalık riskini 2 kat artırır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğrusal olarak artar. Sigara içenlerde MI ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre, erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada (TÜMAR) MI geçiren erkeklerin % 55'inin sigara içtiği saptanmıştır (1). Çevresel sigara dumanına maruz kalan bireylerde de (pasif sigara içicileri) kalp hastalığı riski artar. MI geçiren kişilerin sigaraya devamı durumunda re-infarktüs ve ani ölüm riski yüksektir. Sigara içimi HDL-c düzeyini düşürür ve LDL-c'ün oksidasyonunu artırır, trombosit agregasyonunda artışa ve arter endotelinin hasarına yol açar. Sigara içenlerde kanın fibrinojen düzeyinin ve viskozitesinin arttığı gösterilmiştir (70).

**5- Obesite (Şişmanlık):** Obesite ölçütü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (BMI) [ağırlık (kilo)/boy'un (m) karesi] ölçütüyle Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından yapılan sınıflamada BMI: 18.5-24.9 normal, 25-29.9 kilo fazlalığı,  $\geq 30$  obesite,  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ileri derecede obesite olarak tanımlanır (58). BMI'deki bir birimlik artış CAD mortalitesinde %4-5 artışa neden olur. Bel çevresinin kadında >88 cm, erkekte >102 cm olması durumunda abdominal obesite tanısı konur; abdominal obesite kardiyovasküler riski özellikle artıran bir alt grubu oluşturmaktadır (70).

**6- Metabolik sendrom:** Metabolik sendrom, LDL-c değerinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığı riskini yükseltir. Standart öğelerinden HT ve HDL-c düşüklüğü ve kadınlarda abdominal obesite metabolik sendromluların büyük çoğunluğunda kaydedilir (73). Tedavisinde öncelik, kilonun normal sınırlara getirilmesi ve fizik aktivitenin artırılmasına verilir. Daha sonra hastanın yaşı dikkate alınarak ait olduğu risk grubuna göre hedeflenen LDL-c, tg düzeyleri ve tc/HDL-c oranlarına, gerekirse ilaç tedavisiyle ulaşılır (70).

## **7- Aterojenik diyet**

**8- Fiziksel aktivite azlığı ve sedanter yaşam:** Fiziksel aktivite azlığı (sedanter yaşam tarzı), CAD için bağımsız bir risk faktörüdür (24, 25). Egzersiz azlığında, harcanan kalori azaldığından, şişmanlığın yanı sıra insülin direnci, dislipidemi, HT gibi risk faktörleri ortaya çıkar; kardiyovasküler fonksiyonel kapasite azalır (70).

## **9- Yüksek hematokrit**

## **10- Artmış trombojenik faktörler**

## **11- İleri yaş (erkeklerde $\geq 45$ , kadınlarda $\geq 55$ veya erken menopoz)**

## **12- Erkek cinsiyet**

## **13- Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce CAD bulunması)**

**14- Psikososyal etkenler:** Ruhi depresyon, kaygı durumu, düşmanlık duygusu ve sosyal yalnızlık gibi psikososyal etkenler, sigara içme gibi riskli davranışlara eşlik etmenin yanında, sempatik sinir sistemini aktivasyonunu da içeren doğrudan fizyopatolojik mekanizmalar yoluyla koroner kalp hastalığı riskini artırır. MI sonrası ciddi bir depresyonla koroner kalp hastalığı arasındaki olası bağı inceleyen prospektif çalışmaların tümü pozitif bir sonuç göstermiştir (47). Sosyal destek eksikliği normal otonom tonusunu bozmak suretiyle, hem sağlıklı hem de koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde kardiyovasküler riskte yükselmeye neden olur (18, 70).

**15- Östrojen eksikliği:** Kadınlarda koroner kalp hastalığı gelişimi erkeklere göre 10-15 yıl sonra olur. Riskteki bu farklılığın östrojenin koruyucu etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Ancak koroner kalp hastalığı bulunanlarda son yıllarda yapılan kontrollü çalışmalarda menopoza sonrasında uygulanan hormon replasman tedavisinin yararı gösterilememiş (41, 57), hatta zararlı olabileceği konusunda yeni bilgiler edinilmiştir (70).

**16- Alkol yoksunluğu**

**17- Fibrinojen yüksekliği**

**18- Ürik asit yüksekliği**

**19- Hedef organ hasarı**

**20- Retinopati**

**21- Sol ventrikül hipertrofisi**

**22- Proteinüri**

**23- Mikroalbüminüri**

**24- Lipoprotein (a) yüksekliği**

**25-Hiperhomosisteinemi**

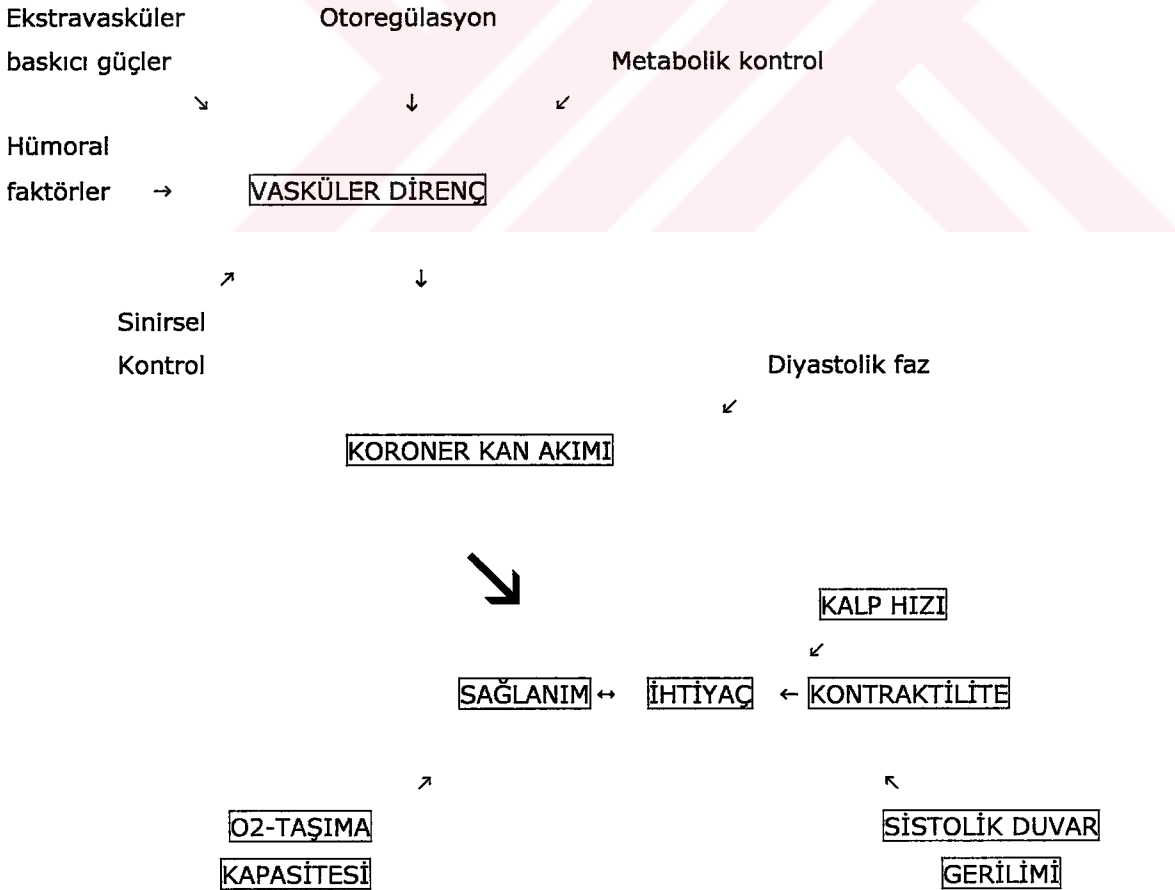
**26-Belirgin beyin, kalp, böbrek veya damar hastalığı**

# Koronar Kan Akımı ve Miyokard İskemisi

## Hipoksi ve İskemi

İskemi, koroner kan akımı ile miyokardın oksijen ihtiyacı arasındaki dengesizlik ile karakterizedir. Koroner vasküler tonus artışı, intrakoroner trombosit agregasyonu veya trombus oluşumu, kan akımı ve oksijen düzeyini azaltarak bu dengesizliğe neden olabilir (Şekil 1).

Şekil 1. Miyokardın oksijen düzeyi ve ihtiyacını etkileyen faktörler (Ardehali A, Ports TA. Myocardial oxygen supply and demand. Chest, 1998; 699: 1990)



*Düşük-akım iskemisi* olarak ta adlandırılan bu durum, MI ve kararsız angina ataklarının çoğundan sorumludur. Diğer durumlarda ise; genellikle kronik koroner tıkanıklığı zemininde egzersiz, taşikardi veya stres faktörlerinin etkisiyle koroner kan akımı artar, ancak miyokardın eşzamanlı oksijen ihtiyacı karşılanamaz. Bu durum *ihtiyaç iskemisi* veya *yüksek-akım iskemisi* şeklinde adlandırılır ve kronik kararlı angina ataklarının çoğundan sorumludur. Miyokard iskemisi, tipik olarak, artan oksijen ihtiyacı karşısında miyokard perfüzyon yetersizliği neticesinde gelişir. Örneğin egzersiz, koroner kan akımını artırmakla birlikte, ilave akımın çoğu subepikarda dağılır ve bu esnada subendokardiyal kan akımı istirahat düzeyinin dahi altına düşebilir. Dolayısıyla, hem miyokardın artan oksijen ihtiyacı hem de azalan bölgesel kan akımı subendokard iskemisine neden olur. Hipoksi, yeterli perfüzyona rağmen oksijen veriminin azaldığı durum olup; asfiksi, karbon monoksit zehirlenmesi, siyanotik konjenital kalp hastalığı ve kor pulmonale’de söz konusu olabilir.

*Düşük-akım iskemisi, yüksek-akım iskemisi veya hipoksinin aksine*, oksijen yoksunluğunun yanısıra perfüzyon yetersizliği nedeniyle metabolit atılımının bozulması ve vasküler turgor kaybı ile karakterizedir (20). Koroner akım ve koroner perfüzyon basıncı, sol ventrikülün sistolik performansını artırır (Gregg etkisi) ve diastolik genişleme kabiliyetini azaltır (Salisbury etkisi). Özellikle inorganik fosfat olmak üzere, doku metabolitlerinin oluşumu miyofilamanların kalsiyuma hassasiyetini azaltır ve kontraktiletiyi zayıflatır. Bununla ilişkili olarak düşük-akım iskemisi bulunan hastalarda, sol ventrikülün sistolik performansı daha düşük ve diastolik genişleyebilirliği ise daha yüksektir (20). Miyokard iskemisi; anginal rahatsızlık, nefes darlığı, elektrokardiyogramda ST segment değişikliği ve ventrikül fonksiyonunda bölgesel yahut global bozukluk şeklinde ortaya çıkabilir.

## Miyokardiyal Oksijen Tüketiminin Belirleyicileri

Kalp aerob bir organdır; enerji üretimi açısından neredeyse tamamıyla substrat oksidasyonuna bağımlıdır ve sadece küçük bir miktar oksijen depolayabilir. Bu nedenle, miyokardın istirahatteki oksijen tüketimi ( $MVO_2$ ) total metabolizmanın sağlam bir ölçütüdür. Durmuş, sessiz kalbin total metabolizması, çalışan organının sadece küçük bir bölümü kadardır ki bu kısım, kasılma ile direkt ilişkili olmayan fizyolojik olaylar için gereklidir (Tablo 1).

Tablo 1. Miyokardiyal oksijen tüketiminin belirleyicileri

Gerilim gelişimi  
Kasılma durumu  
Kalp hızı  
Yük karşısında kısılma (Fenn etkisi)  
Bazal durumda hücre canlılığını koruma  
Depolarizasyon  
Aktivasyon  
Aktif durumu koruma  
Katekolaminlerin direkt metabolik etkisi  
Yağ asidi Emilimi

## Koroner Kan Akımının Düzenlenmesi

Diyastol sırasında, aort kapağı kapalı durumdayken, aort basıncı dilate Valsalva sinüsleri vasıtasıyla koroner ostiuma iletilir. Bu durumda, aortik ark ve sinüsler minyatür bir depo gibi davranarak diyastol boyunca nispeten sabit olan koroner akımın idamesini kolaylaştırır. Majör koroner arterler ve bunların kalbin epikardiyal yüzünde dağılan önemli dalları ileti damarları görevini üstlenir. İnsanlardaki normal epikardiyal koroner arterler tipik olarak 0.3 ila 5 mm çapında olup kan akımına belirgin direnç göstermezler. Kan akımı en yüksek düzeyde olduğunda dahi, epikardiyal arter basıncında saptanabilir düşme görülmez.

İleti arterleri, 10 ila 200 µm çapa sahip direnç damarları niteliğindeki arteriyollere ayrılır. Milimetrekare başına yaklaşık 4000 kapillerden oluşan yoğun damar ağı her miyositin kapillere komşuluğunu sağlar. Prekapiller sfinkterler miyokardın ihtiyacına göre düzenleyici rol oynadığından kapiller arterler sabit şekilde açık değildir. Söz konusu kapiller yoğunluk ventrikül hipertrofisi varlığında azalır.

Her vasküler yatakta olduğu gibi, koroner yataktaki kan akımı da ileti basıncı ve bu yatak tarafından uygulanan dirence bağlıdır. Koroner vasküler direnç pekçok kontrol mekanizması tarafından düzenlenir: miyokardiyal metabolizma (metabolik kontrol), endotelial kontrol, otonom kontrol, miyogenik kontrol, damardışı güçler ve sinirsel kontrol. Bu kontrol mekanizmaları hastalıklarda zarar görebilir ve böylelikle miyokard iskemisi gelişimine katkıda bulunurlar (2).

## Metabolik Düzenleme

### Koroner Kan Akımı ile Miyokardiyal Oksijen Tüketimi Arasındaki İlişki

Koroner kan akımı, normal kalplerde  $MVO_2$  ile yakın birliktelik gösterir (3). Bu ilişki; (1) Miyokardın neredeyse tamamen aerobik metabolizmaya bağlı olması; (2) Koroner venöz kanın oksijen satürasyonunun düşük olup (istirahatte %25 – 30), az miktarda oksijen alımına izin vermesi; (3) Kalpteki oksijen depolarının yetersizliği, nedeniyle gereklidir.

Miyokardın oksijen ihtiyacındaki değişiklikler, koroner vasküler dirençte oldukça hızlı değişimlere yol açar. Örneğin, koroner arterin 1 sn'den kısa süreyle tıkanıklığı, tıkanıklığın giderilmesini takiben koroner kan akımını alt sınırın üzerine yükseltir (17). Bu cevap *reaktif hiperemi* olarak adlandırılır. Metabolik aktivite ile koroner vasküler direnç arasındaki köprü mekanizmalar geniş ölçüde araştırılmıştır, ancak miyositler ve endotel tarafından salınan çeşitli mediyatörlerin rolüne dair belirsizlik halen sürmektedir.

## **Adenozin**

Adenozin, adenin nükleotidlerinin parçalanmasıyla oluşur. ATP kullanımı, hücrelerin yüksek enerjili fosfat bileşikleri sentezini aştığında (mitokondrideki oksidatif fosforilasyona bağlı olay) gelişen reaksiyon adenozin monofosfat (AMP) oluşumuyla sonuçlanır; AMP-adenozin dönüşümünden 5'-nükleotidaz enzimi sorumludur (8). Adenozin kuvvetli bir koroner dilatördür ve bölgesel metabolik düzenlemede önemli, hatta kritik bir aracı rolündedir (28, 40). Oksijen verimi/ihtiyacı oranında dengesizlik gelişen durumlarda üretimi artar ve interstisyel konsantrasyondaki yükseliş koroner kan akımındaki artışla paralel seyrederek (23). Ancak, adenozin koroner kan akımının metabolik düzenlemesinde görevli tek vazodilatör unsur değildir. Diğerlerini; nitrik oksid (NO), vazodilatör prostaglandinler, adenozin trifosfat (ATP)-sensitif  $K^+$  kanalları ( $K^+_{ATP}$  kanalları) ve miyokardın oksijen ile karbon dioksit basınçları oluşturur (16).

## **Miyokard İskemisinin Nedeni Olarak Endotel Disfonksiyonu**

Ateroskleroz ve ateroskleroza dair risk faktörleri zemininde oluşan endotel disfonksiyonu koroner sendromların gelişmesinde önemli rol oynar. Endotel-bağımlı genişlemenin kaybı ve neticede karşılanamayan koroner daralma miyokard iskemisine yol açar (33). Pek çok çalışma, kararlı anginalı hastalarda bu mekanizmanın fizyolojik önemini belgelendirmiştir. Sağlıklı kişilerde egzersiz ile epikardiyal arterler genişler. Ancak, kararlı anginalı hastalarda koroner darlık bulunan bölgelerde ve hatta düzensiz arter segmentlerinde paradoksik daralma gelişir (10). Egzersiz sırasındaki değişiklikler, endotel-bağımlı ajan olan asetilkolin cevabına paraleldir. Egzersiz, normal endotele sahip arterlerde genişlemeye, endotel disfonksiyonu bulunan damarlarda ise daralmaya neden olur.

## Koroner Kan Akımının Otoregölasyonu

Pekçok arter yatağında (koroner de dahil) perfüzyon basıncındaki dalgalanmalara bağlı ani kan akımı değişiklikleri geçicidir ve derhal önceki durgun-durum düzeyine dönülür (7). Değişen basınca karşılık miyokard perfüzyonunun sabit seviyelerde tutulması *otoregölasyon* olarak adlandırılır. Darlık sonrası perfüzyon basıncındaki azalma, direnç damarlarının otoregülatuar genişlemesiyle telafi edilir.

## Miyokardiyal Kan Akımının Transmural Dağılımı

Damardışı bası subendokarda, subepikarda oranla daha belirgindir. Subendokardiyal arteriyoller, transmural damarlardan dallandıkları için basıya özellikle hassastır (15). Bu nedenle de, *sistolik* akım subendokarda, subepikarda nazaran daha düşüktür.

## Subendokardiyal İskemi

Subendokard, midmiyokard veya subepikarda göre iskemik hasara daha yatkındır (9). Epikardiyal koroner darlık, subendokardiyal/subepikardiyal akım oranında azalmayla ilişkilidir (46). Koroner arterler, total koroner akımı %40'ı kadar azaltacak derecede daraldığında, endokardiyal/epikardiyal akım oranı 1.16 olan bazal değerinden 0.37'ye geriler. Endokarddan kaynaklanan bu akım redistribüsyon paterni egzersiz, ruhsal stres ve *pace*'in tetiklediği taşikardi ile daha da belirginleşir. Dipiridamol veya adenozin gibi güçlü arteriyoller vazodilatörler de endokarddan epikarda doğru akım redistribüsyonuna neden olur.

Belli miktarda kan akımı kesildiğinde, bu transmural redistribüsyon, subendokardiyal akımı istirahat seviyelerinin dahi altına düşürecek şekilde "koroner çalma" ya yol açar. Ciddi basınç yüküne-bağlı LVH ve yanısıra kalp yetersizliği de endokardiyal/epikardiyal akım oranını azaltabilir.

Kalp yetersizliğindeki artmış sol ventrikül diyastol-sonu basıncı düzeltildiğinde, subendokardiyal koroner akım rezervi yeniden sağlanır ve endokardiyal/epikardiyal akım oranı normale gelir (19).

Subendokardiyal/subepikardiyal akım oranı aort basıncının yükseltilmesiyle artırılabilir; bu olay arteriyollerin en fazla genişlediği ve akımın basınca bağımlı olduğu subendokardiyal bölge perfüzyonunun desteklenmesiyle sağlanır.

Epikardiyal bölgenin aşırı perfüzyonu ise otoregülatuar arteriyoller daralma ile önlenir. Endotelin-1 ve alfa-adrenerjik agonistler gibi güçlü vazokonstriktörler veya teofilin gibi adenozin-nedenli arteriyoller genişlemenin inhibitörleri, arteriyoller daralmaya ve kan akımının endokarda redistribüsyonuna neden olur. Belli miktarda kan akımı kesilmediği sürece, bu durum miyokard iskemisinin azalmasıyla neticelenebilir. Miyokardın oksijen ihtiyacındaki gerileme de, örneğin beta blokerler ile, epikardiyal kan akımını azaltır ve perfüzyon basıncını yükselterek iskemik subendokardiyal bölgeye akımı sağlar (2).

## **Sinirsel ve Nörotransmitter ile Kontrol**

Koroner kan akımı; miyokardın oksijen ihtiyacı ve perfüzyon basıncının yanısıra bölgesel metabolik, otoregülatuar ve endotelial faktörler ile kontrol edilir. Koroner dolaşımın sinirsel kontrolü bu bölgesel etkileri tamamlar (39). Epikardiyal arterler ve koroner arteriyoller sempatik ve parasempatik sinirler ile yoğun olarak innerve edilmiştir; bu bölgelerde adrenerjik ve muskarinik reseptörler mevcuttur (2). Otonom aktivasyon; kalp hızı, kan basıncı ve kasılabilirlikteki dalgalanmalar ile hemen her zaman miyokardın oksijen ihtiyacında ve dolayısıyla kan akımında değişikliklere yol açar, bu nedenle koroner sirkülasyonun otonom sinir sistemi ile kontrolüne dair araştırmalar gelişkilidir.

## Koroner Darlıkların Etkileri

Ateroskleroz nedeniyle koroner kan akımının kısıtlanması darlık ciddiyeti, uzunluğu ve sertliği gibi geometrik özelliklere ve yanısıra eklenen trombosit agregasyonu ile tromboz varlığına bağlıdır. Darlıktan kan geçişi sırasında basınç (enerji) kaybolur. Bu kaybın tahmini için sıvı dinamiği kuralları uygulanmış ve gerek hayvan gerekse insan modellerinde geçerliliği gösterilmiştir (2).

### Koroner Akım ve Direnç Arasındaki İlişkiler

Normal koroner akım sürecinde, sürtünme ve ayrılma kayıplarının her ikisi de darlık direnci ve basınç gradyanına katkıda bulunur. Akım arttıkça, akımın karesiyle birlikte artan ayrılma kayıpları giderek belirginleşir. Koroner akımın artması, dar orifis boyunca basınç gradyanında yükselme ve darlık-sonrası perfüzyon basıncında (miyokard perfüzyon basıncı) azalmayla ilişkilidir.

Brown ve ark. (6), darlık sonrası azalan basıncın miyokard iskemisi patogeneze katkıda bulunduğuna dikkat çekmiştir. Öncelikle, adenosin veya dipiridamol gibi koroner dilatörler darlık boyunca kan akımını artırır ve darlık sonrası basıncı azaltır. Neredeyse tam genişleme gerçekleştiğinde, subendokardiyal direnç damarlarının perfüzyonları basınca bağlı hale gelir (otoregülasyon zayıflar) ve akım, subendokarddan subepikarda dağılır. Bu, "koroner çalma"nın mekanizmalarından biridir. İkinci olarak, fiziksel aktivite sırasında miyokardın artan oksijen ihtiyacını karşılamak için koroner akım hızlanır; neticede darlık boyunca basınç gradyanı artar ve distal perfüzyon basıncı düşer. Bu durum, farmakolojik vazodilatörlerin uygulanmasıyla gözlenen etkiye benzer şekilde, subepikarda akım devam ederken subendokarddan olan kan akımında azalmayla sonuçlanır. Dahası, lümeniçi basınçta düşme, darlık derecesini belirginleştirerek tıkanıklık bölgesindeki arterin pasif kolapsına yol açabilir. Üçüncü olarak, anemide gelişen oksijen-taşıma kapasitesindeki azalma koroner akımda artış ile telafi edilir. Bu durum darlık sonrası basıncı azaltır ve subendokardın perfüzyonunu bozar. Bu nedenle, şaşırtıcı olmayarak, anemi koroner arter hastalarında güçlükle tolere edilir.

## **Darlığın Ciddiyeti**

Herhangibir akım düzeyinde, darlık direncinin en önemli göstergesi darlığın minimum çapıdır. Darlık basıncında düşme, minimum lümen çapının dördüncü kuvvetiyle ters orantılıdır. Neticede, ciddi darlık varlığında lümen çapında gelişen küçük bir değişiklik (aktif veya pasif damar hareketi nedeniyle) belirgin hemodinamik etki oluşturacak şekilde yükseltgenir. Örneğin, darlık çapı %80'den %90'a ulaştığında darlık direnci yaklaşık üç katına ulaşır (2).

## **Giriş ve Çıkış Etkileri**

Dar bir arter segmentinde, kan akım hızı (kinetik enerji) artar ve basınç (statik enerji) azalır. Bernoulli prensibine göre statik enerjinin kinetiğe dönüşümü, akım laminar kaldığı sürece az miktarda enerji kaybıyla gerçekleşir. Dar segmentin giriş ve çıkışı kademeli yapıdaysa laminar akım korunabilir. Ancak, darlıkların çoğu ani geçişler sergilediğinden, laminar akımın girdablara ayrılmasıyla enerji kayıpları olur. Söz konusu kayıplar özellikle darlık çıkışlarında belirgindir (2).

## **Darlıkların Uzunluğu**

Darlıkların uzunluğu, genelde ortalama bir fizyolojik etkiye sahiptir. Ancak, çok uzun dar segmentlerde, dar segment duvarı boyunca belirgin türbülans oluşur ve anafor etkisi duvara ulaştığında enerji ısı şeklinde yayılır; bu durumlarda darlık önemli hale gelebilir (2).

## **Darlık Ciddiyetindeki Dinamik Değişiklikler**

Sabit-basıncılı insan koroner arterlerinin morfolojik incelemesi, aterosklerotik plakların eksentrik yerleşimini ortaya koymuştur. Pekçok durumda, plaklar arter duvarının sadece bir kısmını kapsar; duvarın geri kalan bölümü ise nisbi olarak normal yapıdadır. Bu durum, vasküler tonustaki değişikliklerin lümen çapı ve darlık direncini etkileyebilme mekanizmasını açıklar. Örneğin, aterosklerotik darlıkların çoğu nitrogliserine cevaben aktif olarak genişleyebilir veya asetilkolin, ergonovin yahut alfa-adrenerjik uyarıya cevaben daralabilir (2).

Darlık ciddiyeti ve direncindeki dinamik değişiklikler, lümeniçi basınç dalgalanmalarıyla pasif şekilde de gelişebilir. Dar segmentlerde, akım hızı yükselirken gerilim basıncının düşmesi segmentin pasif kollapsına yol açar. Darlığın, vazodilatör kullanımıyla ilişkili pasif kollapsı, distal direnç damarlarını selektif genişleten ajanlarla gerçekleşir. Koroner arter hastalarına dipiridamol uygulaması, gerek ciddi oranda dar olan, gerekse darlığı izleyen normal segmentlerin daralmasına neden olabilir. Merkezi aort basıncı düşürüldüğünde de darlıklarda pasif kolaps oluşabilir (2).

## **Sağlam Koroner Yatakta Koroner Darlığın Etkileri**

Koroner darlığın fizyolojik etkisi, darlığın neden olduğu direncin darlık distalindeki arteriyollerin genişlemesiyle ne dereceye kadar telafi edilebildiğine bağlıdır. Gould ve Lipsomb, normal köpeklerde istirahat sırasındaki koroner akımın, daralma oranı çapın en az %85'ine ulaşınca dek değişmediğini göstermiştir. Bu nedenle, istirahatteki koroner akım hafif veya orta derecede darlıklardan etkilenmez ve CAD'nin değerlendirmesinde duyarsız bir ölçümdür. Ancak, maksimum koroner akım, çapın darlığı %30 ila 45'i aştığında azalmaya başlar. Artmış oksijen ihtiyacına karşılık koroner akımı arttırma yeteneği ise, çapın darlığı %90'ı aştığında ortadan kalkar (2).

## **B-tipi Natriüretik Peptid (BNP)**

Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edilen B-tipi Natriüretik Peptid (BNP), natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Diğer üyeler Atriyal Natriüretik Peptid (ANP), C-tipi Natriüretik Peptid (CNP) ve Dendroaspis Natriüretik Peptid (DNP)'dir. Her biri prohormon olarak sentezlenir. Birtakım işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormon haline dönüşürler. Bunlardan ANP ve BNP dolaşıma salınan kardiyak hormonlardır, CNP daha çok bölgesel hormon olarak görev yapar ve en çok merkezi sinir sistemi ile damar endotelinde bulunur. İnsan plazmasından ve atriyal miyokarddan son yıllarda izole edilmiş olan DNP'nin ise fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (105).

BNP'nin temel kaynağı ventriküllerdir; çok azı depo granüllerinde bulunur. Sentezi için en önemli uyaran basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir. Bu nedenle plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekir. Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, Endotelin-I ve Anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir (105).

Etkisini Natriüretik Peptid Reseptör-A 'ya bağlanıp siklik GMP'yi artırarak gösterir. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 18-22 dk'dır. Reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endositoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (105).

### **BNP'nin Etkileri**

BNP, merkezi ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler; diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Afferent arteriyoller dilatasyon ve efferent arteriyoller vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübülde Anjiyotensin -II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorpsiyonunu, toplayıcı kanalda ise Vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Damar düz kasında gevşeme yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır. Miyositlerde gevşemeye neden olur.

Ayrıca miyokarda fibrotik ve proliferatif süreci önler. Vazodilatör etkisi ile periferik damar direncini azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını azaltır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, HT, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca merkezi ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır, Renin-Aldosteron salınımını önler, Endotelin-I ve Anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder. Düzeyi, sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artar. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında  $26.2 \pm 1.8$  pg/ml, 65-74 yaş arasında  $31.0 \pm 2.4$  pg/ml, 75 yaş üzerinde ise  $63.7 \pm 6.0$  pg/ml olarak bulunmuştur (105).

## **BNP'nin Kullanım Alanları**

Acil servise akut dispne yakınması ile başvuran hastalarda, semptomların özgül olmaması ve fizik muayene bulgularının nisbi duyarsızlığı nedeniyle CHF tanısı her zaman kolaylıkla konamayabilir. Rutin laboratuvar bulguları, akciğer grafisi ve elektrokardiyografi (ECG) tanı için yeterli olmayabilir. Ekokardiyografi, sol ventrikül disfonksiyonu tanısında altın standart niteliğindedir. Ancak, her yerde bulunmaması, yüksek maliyet, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (COPD) ve obesite gibi görüntü kalitesini bozan durumların varlığı, dispneik hastanın uzun süre aynı pozisyonda tutulamaması ve Hipertansif Akciğer Ödemi'nde akut durumu her zaman yansıtmaması gibi nedenlerle bu tetkikin de kullanımı sınırlıdır. Bu gibi durumlarda yüksek negatif prediktif değere sahip BNP, acil servis hekimi için dispnenin ayırıcı tanısında güçlü bir silah konumundadır. Dispnenin ayırıcı tanısında BNP ilk kez Davis ve ark. tarafından kullanılmış. Davis ve ark. (22) akut dispne ile başvuran 52 hastada ANP ve BNP düzeylerini ölçmüş ve BNP düzeylerinin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve ANP düzeylerine göre kesin tanıyı koymada daha hassas olduğunu bulmuş. Ayrıca COPD ve CHF tanısı olan hastalarda akut dispnenin nedeni kardiyak dekompanseasyon ise COPD alevlenmelerine göre BNP daha yüksek ölçülmüş.

"Breathing Not Properly" çalışmasında da (81) BNP düzeyleri, dispne nedeni olarak CHF tanısını yüksek özgüllük ve duyarlılık oranları ile diğer nedenlerden ayırt edebilme imkanı sağlamış. Kalp yetersizliği tanısı için 80 pg/ml'den yüksek BNP düzeyleri oldukça duyarlı (%98) ve özgül (%92)'dür. Bu değer altındaki BNP düzeylerinin CHF tanısındaki negatif prediktif değeri %98'dir. Aort Darlığı, Hipertrofik Kardiyomiyopati, HT, Restriktif Kardiyomiyopati gibi sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (LVDD) oluşturan hastalıklarda BNP artabilir (56, 65). İzole LVDD'da BNP'nin tanı koymadaki değeri sistolik disfonksiyondaki gibidir. Klinik olarak anlamlı LVDD'nun dışlanmasında 57 pg/ml'den düşük BNP düzeyleri %100'lük negatif prediktif değere sahiptir. Basınç yükü ve yapısal bozuklukların derecesi ile orantılı olarak Pulmoner Emboli, Primer Pulmoner Hipertansiyon, Kor Pulmonale, Konjenital Kalp Hastalıkları ve Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi gibi sağ ventrikülü etkileyen hastalıklarda BNP artar. Akciğer hastalıkları içinde BNP'yi en çok artıranlar Maligniteler ve Tüberküloz'dur. BNP düzeyleri, böbrek yetersizliğinde prediyaliz aşamasına gelindiği geç dönemlerde ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde artar. Bu artıştan BNP'nin klirens reseptörlerinin "down"-regülasyonuna bağlı böbrek atılımında azalma ve artmış damariçi volüme ikincil olarak sentezde hızlanma sorumludur. Kardiyak kökenli dispne etyolojileri arasında BNP'nin normal olduğu birkaç durum vardır. Bunların başında Akut Akciğer Ödemi'nin erken dönemi gelir. Çünkü BNP'nin plazmada artış gösterebilmesi için en az bir saatlik süre gerekir. Mitral Darlığı ve Atriyal Miksoma gibi sol ventrikül miyokardının etkilenmediği durumlarda dispne nedeni kardiyak kökenli olduğu halde BNP normaldir. Akut Mitral Yetersizliği gibi sol ventrikül fonksiyonlarının henüz normal olduğu durumlarda da akut CHF tablosuna rağmen BNP normal bulunabilir (105).

# **BNP'nin Tanısal Amaçlı Kullanımını Sınırlayan Faktörler**

1. Yüksek BNP düzeyleri CHF'ne eşlik eden diğer akciğer hastalıklarını dışlayamaz (Örn.Pnömoni).
2. Yeterli tedaviye rağmen BNP düzeyinin yüksek bulunduğu kronik CHF olgularında doğru tanı için bazal düzeylere ihtiyaç duyulur.
3. Asemptomatik hastalarda BNP'deki küçük artışlar sol ventrikül disfonksiyonuna özel değildir. Sağ ventrikül hastalıkları ve LVH de bu artışlardan sorumlu olabilir.

## **BNP ve Akut Koroner Sendromlar**

BNP, ACS'larda da artmaktadır. MI'nü izleyen dönemde BNP bifazik artış gösterir. İlk artış 24. saatte olur ve nekrotik miyokarddan kaynaklanır. Üç-yedinci günlerde ise infarkt alanı çevresindeki miyositlerden sentezlenen BNP'ye bağlı olarak ikinci artış olur. MI'nde artan BNP düzeyleri infarkt alanı ve CK-MB düzeyi ile orantılıdır. MI sonrası 1.ve 4. günlerde ölçülen BNP düzeyi, sol ventrikül remodelingi ( 38), sol ventrikül disfonksiyonu (37, 38), kalp yetersizliği gelişimi (37) ve ölüm riski açısından yaş, LVEF, CHF öyküsünden bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. OPUS-TIMI-16 çalışmasında, BNP düzeyi ile orantılı olarak ölüm riskinin de arttığı bulunmuş. Aynı çalışmada, USAP ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (Non-STEMI) dahil tüm ACS'larda 30 günlük ve 10 aylık ölüm riski, CHF gelişimi ve reinfarkt oranı bazal BNP değeri 80 pg/ml'nin üzerinde olanlarda daha fazla izlenmiş (105).

# MSCT

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi (MSCT) ile koroner anjiyografi, koroner darlıkların saptanmasında ümit vadeden noninvaziv bir tekniktir. Daha yüksek uzaysal ve temporal çözünürlük eşliğinde teknik açıdan geliştirilmiş 16 kesitli MSCT cihazının sunumu, koroner plaklar ve ciddi tıkaçıcı koroner lezyonların daha güvenilir şekilde saptanmasını sağlamıştır (64).

MSCT cihazı, ortada yeralan hastanın çevresinde dönen bir x ışını tüpü ve bir detektör dizisinden oluşur. Tüpün ürettiği yelpaze biçimli x ışını demeti hastanın içinden geçerek diğer taraftaki detektöre çarpar. X ışını demetinin karşılaştığı dokunun atom yoğunluğu tutulumun derecesini belirler; daha yüksek doku yoğunluğu daha yüksek tutulum ile sonuçlanır. Atom yoğunluğu ve tutulum oranındaki farklılıklar sayesinde farklı dokular ayırt edilebilir. X ışını demetinin tutulumu, Hounsfield Ünitesi (HU) ile ölçülen mutlak bir değer olarak belirtilir. X ışını tüpünün dönmesi, kesitin her noktasında tutulumun hesaplanmasını sağlar ve böylece vücudun kesitsel görüntüsü oluşturulur (106).

İlk kuşak Bilgisayarlı Tomografi (CT) cihazları, "zıpla ve vur" olarak ta bilinen, ardışık kazanım metodunu kullanırdı. Bu cihazlar, masanın hareketsiz kalması koşuluyla aksiyel görüntü oluşturur ve her diğer kesit için masa farklı konuma getirilirdi. Söz konusu akış çekim boyunca tekrarlanırdı. Ardışık CT görüntüleme hem zaman alıcı, hem de solunum hareketlerine aşırı duyarlıydı ve bu nedenle de kardiyak görüntüleme için uygun değildi (106).

Spiral CT cihazlarının kullanıma girmesiyle toplam çekim süresi belirgin ölçüde kısalmıştır. Çekim, hastanın cihazın içinde önceden-belirlenmiş hızda sürekli olarak hareket etmesi suretiyle gerçekleştirilir. Hastanın etrafında dönen X ışını tüpünün trajesi heliks veya spiral şeklinde yansıtılabilir. Bu cihazlar hacimsel veri sağlar ve kesitsel görüntüler daha sonra her anatomik bölge için tekrar oluşturulabilir. Bu tasarım, toplam çekim süresini belirgin ölçüde kısaltmakla birlikte kardiyak görüntüleme için yeteri kadar hızlı değildir. Çok kesitli Spiral CT (MSCT), spiral CT'de yeni bir gelişmedir. MSCT cihazları çok sayıda ve daha ince detektör dizileriyle donatılmıştır ve daha hızlı dönen X ışını tüpüne sahiptir (106).

Kalbin kasılması MSCT’de ciddi hareket artefaktlarına neden olabilir. Bu problemi yenmek için, kardiyak siklusun sadece diyastolik döneminde (kardiyak hareket azaldığında) elde edilen veri görüntü yapılandırmasında kullanılır. Hastanın ECG trasesi çekim süresince monitörize edilir ve kardiyak siklusun diyastolik döneminde görüntü oluşturmak için retrospektif ECG girişi kullanılır. Bu retrospektif giriş tekniği tüm kardiyak siklus boyunca veri kazanılmasına dayanır. Kardiyak hareket artefaktlarını en aza indirmek için, veri kazanılmasını takiben retrospektif olarak, diyastolik dönemdeki tüm anlık pozisyonlardan optimal yapılandırma penceresi seçilir. Bu teknik, hızlı koroner hareket ve ekstrasistolara bağlı artefaktları azaltmak için yapılandırma pencerelerinin pozisyonunda esneklik sağlar. Ancak, söz konusu esneklik yüksek oranda radyasyon maruziyeti pahasına elde edilir (106).

Koroner arterlerin noninvaziv yolla gözlenmesi tartışmalıdır. Küçük, kıvrımlı ve hızlı hareket eden koroner arterleri gözlemek için, yüksek temporal ve uzaysal çözünürlük özelliklerinin her ikisi de önşarttır. Dahası, solunuma bağlı artefaktların azaltılması amacıyla, çekim tek solukta gerçekleştirilmelidir. Kullanımdaki MSCT cihazlarının x/y aksındaki uzaysal çözünürlüğü 0.4x0.4 mm’dir. Z aksındaki uzaysal çözünürlük, üretici firmaya bağlı olarak 0.5-0.75 mm arasında değişen minimum kesit kalınlığı ile belirlenir. Bu yüksek uzaysal çözünürlük kısmi hacim etkilerini azaltır ve de 1.5-2 mm’lik çaplara kadar koroner segmentlerin gözlenmesini sağlar (106).

Koroner harekete bağlı artefaktları en aza indirmek için yüksek temporal çözünürlük gerekir. Temporal çözünürlük, x ışını tüpü ve detektörün dönme hızına bağlıdır. Genellikle, x ışını tüpünün yarı dönme süresince elde edilen veriyi kullanan yapılandırma algoritması uygulanır. Bu algoritmayı kullanan temporal çözünürlük, üretici firmaya bağlı olarak 188-250 ms arasında değişmektedir. Klinik uygulamada, bu aralıktaki temporal çözünürlük kalp hızı 70/dk’nın altındaki hastalarda koroner arterlerin gözlenmesi için yeterlidir (106).

MSCT ile koroner anjiyografi, sabit kalp ritmiyle seyreden ve 20 sn süreyle nefesini tutabilen hastalarda yapılabilir. Düzensiz kalp ritmi bulunan hastalarda artefaktlar nedeniyle görüntü kalitesi azalır; sık ekstrasistoller görüntü kalitesini ciddi oranda zedeleyebileceğinden, Atriyal Fibrilasyon MSCT için bir kontrendikasyondur. Çekim esnasında nefes almak ta görüntü kalitesini ciddi oranda bozabilir.

CT ile anjiyografinin diğ er sakıncalarını, X ışınına (örn. gebelik) veya intravenöz iyotlu kontrast madde uygulamasına (örn. alerji, böbrek yetersizliği yahut hipertiroidi) karşı kontrendikasyonlar oluşturur. MSCT ile koroner anjiyografinin iyi bilinen yanlı samaları ise, hareket artefaktları ve ciddi koroner kalsifikasyon şeklindedir. Mevcut 16 kesitli MSCT cihazlarının temporal çözünürlüğü, 70/dk'nın altındaki sabit kalp hızlarında koroner arterlerin güvenilir şekilde değerlendirilmesini sağlar. İstirahatteki kalp hızı daha yüksek olan hastalara, hareket artefaktları sıklığının azaltılması amacıyla oral veya intravenöz  $\beta$ -blokerler verilmelidir. En hızlı hareket eden koroner segment, hareket artefaktlarının da en sık gözleendiğı, sağ koroner arterin orta bölümüdür. Bu düzeyde yeterli görüntü kalitesi, koroner ağacın geri kalanında iyi bir görüntü kalitesinin sıklıkla garantisidir (106).

Koroner duvardaki yoğun kalsiyum birikimleri de görüntü kalitesini etkiler. Koroner kalsifikasyonlar, ışın demetinde sertleşmeye ve kısmi hacim artefaktlarına neden olan yüksek yoğunluklu yapılardır. Bu artefaktlar, kalsifikasyonların koroner lümen e aşırı-yansımasıyla (blooming) neticelenerek koroner lezyonların değerlendirmesini güçleştirir. Bu nedenle, koroner lezyonların gerek varlığının gerekse ciddiyetinin değerlendirmesi ağır derecede kalsifiye damarlarda sakıncalıdır (106).

MSCT ile koroner anjiyografi sırasında, genellikle 7.1-10.9 mSv aralığında olan, radyasyon maruziyeti endişe vericidir (79, 80). Radyasyon maruziyetini azaltmak amacıyla prospektif X ışını tüpü modülasyonu uygulanabilir. Bu düzenek sistol esnasında radyasyon çıkışını azaltır ve düşük kalp hızlarında, hesaplanmış etkili radyasyon maruziyetini %50'ye dek düşürür. Neticedeki hesaplanmış etkili radyasyon maruziyeti (4.3 mSv), invaziv tanısal koroner anjiyografininkine denktir (2-6 mSv).

Önceki kuşağı a ait 4 kesitli MSCT cihazları ile koroner anjiyografinin klinik uygulaması pekçok nedenden ötürü sınırlıydı. Nisbi olarak düşük temporal ve uzaysal çözünürlük sebebiyle belirgin sayıda damar ulaşılamaz durumdaydı. Dahası, uzun çekim süresi (40 sn), çekimin son aşamasında sıklıkla solunum artefaktlarıyla neticelenirdi. Bu sınırlamalar, yetersiz görüntü kalitesi nedeniyle damarların %32 oranına dek analizden çıkarılmasına yol açardı.

Günümüz kuşağından 16 kesitli MSCT cihazlarıyla belirgin ( $\geq\%50$  lümen daralması) lezyonların saptanmasında hassaslık ve özgüllük, uygun kalp hızı için yeterli tedbirler alındığında (çekim-öncesi 60/dk'nın üzerindeki kalp hızları için  $\beta$ -blokerlerin kullanımı), %90 civarındadır (72, 78, 84). Daha önemlisi, ulaşılamayan damarların sayısı, 16 kesitli MSCT cihazı ile belirgin ölçüde azalmıştır. Ropers ve ark. damarların sadece %12'sini analiz dışı bırakmıştır; gerek Nieman ve ark. gerekse Mollet ve ark. ise bu nedenle hiçbir damarı değerlendirme dışında tutmamıştır. Söz konusu tekniğin klinik uygulaması tüm koroner ağacın güvenilir şekilde görüntülenmesini öngördüğünden, bu önemli bir gelişmedir (106).

Onaltı ve 64 kesitli MSCT ile koroner anjiyografi sayesinde, koroner plakların kalsifiye veya kalsifiye-olmayan plaklar şeklinde ayrımı yapılabilir (77, 88, 89). Toplam MSCT plak yükü, koroner aterosklerozun yaygınlığı, dağılımı ve yerleşimi hakkında ilave bilgi sağlar ve histolojik toplam plak yükü ile yakın uyum içindedir. Kalsifiye-olmayan plakların bileşenleri tarafından HU cinsinden tutulumun, yağ veya fibröz doku varlığını güvenilir şekilde tanımlayabileceği iddia edilmiştir. Bu durum potansiyel hassas plakların saptanmasına yardımcı olabilir (76, 87, 88).

MSCT ile koroner anjiyografi esnasında elde edilen çekim verilerinden LVEF hakkında bilgi edinilebilir. Kardiyak siklusun değişik fazlarında veritabanlarının yeniden yapılandırması sol ventrikül diyastol ve sistol sonu hacimlerinin, atım hacminin ve LVEF'nun hesaplanmasını sağlar. Magnetik Rezonans veya ekokardiyografiye nazaran düşük temporal çözünürlüğü nedeniyle, MSCT, duvar hareket bozukluklarını değerlendirmeye uygun değildir. MSCT ile anjiyografi nativ koroner arterlere sınırlı olmayıp koroner venler ve kardiyak odaların yapısı hakkında da bilgi sağlar ki elde edilen veriler venöz haritalama veya intrakardiyak trombüslerin saptanmasında yararlı olabilir. Bu teknik venöz veya arteriyel bypass greftlerini değerlendirmek için de kullanılabilir. Ancak ven greftlerindeki tıkaçıcı-olmayan stenozların saptanması ve arteriyel greflerin değerlendirmesine dair tanısal doğruluk oranı suboptimal olup MSCT'nin bu alandaki klinik kullanımını kısıtlamaktadır (106).

# MATERYEL ve METOD

Çalışmaya 01.09.2006 - 31.12.2006 tarihleri arasında, Sonomed Görüntüleme Merkezi'ne kendiliğinden veya sorumlu doktorun önerisiyle, ardışık olarak başvuran toplam 85 hasta dahil edildi. Yapılacak radyolojik incelemenin tekniği ve çalışmanın amacı hakkında gerekli şekilde bilgilendirildikten sonra tüm hastaların yazılı onayı alındı. Veriler (Hastanın kimlik bilgileri, özgeçmişi, soygeçmişi, evvelce yapılmış biyokimyasal ve/veya görüntüleme testlerinin sonuçları, kullanıyor olduğu ilaçlar, şikayetleri/hikayesi) randevu saatlerinin değişkenliği nedeniyle tez sahibi ve/veya merkezde görevli hemşiler tarafından kaydedildi.

Aşağıda belirtilen özelliklere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı:

- 1- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- 2- Yazılı onay veremeyecek zihinsel/fiziksel problemi bulunanlar
- 3- Atriyal fibrilasyon ritmi bulunanlar
- 4- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı almış olanlar
- 5- MI/PTCA/CABG geçirmiş olanlar
- 6- Kararsız angina pektoris tanımlayanlar

Çekimden hemen önce sağ koldan damar yolu açıldı ve BNP ile hsCRP için kan örnekleri alınarak derhal görüntüleme merkezinin laboratuvarına gönderildi; ölçümlerde Abbott AxSYM System kiti kullanıldı. Öncelikle kalsiyum skorlaması (Agatston) için görüntü alındı. Takibinde 90 cc non-iyonik kontrast madde verilerek 10 sn içinde çekim tamamlandı. Bütün incelemeler, hasta supin pozisyonda yatar halde topogram görüntüsü alındıktan sonra, aort kökünden itibaren tüm kalbi içerisine alacak şekilde, 3-5 sn'lik nefes tutma süresinde ve kalp hareketlerini en aza indirebilmek için %80 R-R intervalinde ECG tetiklemesi eşliğinde gerçekleştirildi.

Başlıca dört ana koroner arter; LMA, LAD, Cx ve RCA tüm traseleri boyunca kalsifiye lezyon varlığı yönünden değerlendirildi.

Koroner arterlerdeki kalsifikasyon miktarı SYNGO software (Siemens Medical Systems) kullanılarak "Agatston" skoru şeklinde hesaplandı. Söz konusu skorlama sistemine göre, birbirine komşu 2-3 pikselde, 1 mm<sup>2</sup>'den geniş bir alanda, CT yoğunluğu 130 HU'den fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlandı. Her kalsifiye lezyon için kalsiyum skoru (CaS), lezyon alanı ile lezyon yoğunluğuna göre belirlenen yoğunluk skorunun çarpılması ile hesaplandı. Dört ana koroner arterin herbiri için kalsiyum skorlaması yapıldı ve toplanarak her hasta için total "Agatston" skoru elde edildi.

MSCT anjiyogramları üç boyutlu çalışmada (Aquarius, TeraRecon, San Mateo, California) incelendi.

Variyanları homojen olan tüm sayısal veriler (yaş, boy, vücut ağırlığı, BMI, STA, DTA, Nds, LVEF, ISEDT, ISEST, PVMD, RPAD ve LPAD), 4 hasta grubu (normal koroner arterler, tek damar tutulumu, 2 damar tutulumu ve 3 damar tutulumu) arasında parametrik test niteliğindeki tek yönlü ANOVA ile test edildi. Diğer sayısal veriler (BNP, hsCRP, LSEDT, LSEST ve CaS) ise nonparametrik test niteliğindeki Kruskal-Wallis ile değerlendirildi. Kategorik veriler için Chi-Square testi kullanıldı.

# BULGULAR

Çalışmaya toplam 85 vaka alınmıştı. Bir erkek ve 4 kadın hastanın boy-kilo-BMI verileri kayıtdışı idi; söz konusu kadınlardan 2'sinin anket verileri de güvenilir olmadığından, eksik parametrelere dair istatistiksel değerlendirme 83 hasta üzerinden yapıldı. Farklı 6 erkek ve 2 kadın hastada ise %0 ile %40'lık MSCT görüntüleri yeterli olmadığından LVEF, ISEDT, ISEST, LSEDT, LSEST, PVMD, RPAD ve LPAD ölçümleri alınamadı.

Hastaların yaşları 25 ile 89 arasında değişiyordu. Yaş ortalaması  $52.6 \pm 12.5$  (ortanca değer 50.0) bulundu. Kırküç hasta (%51) 50 yaşın altındaydı. Üç hasta (%3) ise 80 yaşın üzerindediydi.

Olguların 59'u (%69.4) erkek, 26'sı (%30.6) kadın idi. Erkek/kadın oranı 2.2:1 olarak saptandı.

Cins ayrımı yapılmaksızın hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2 : Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı**

Yaş Grupları	Hasta Sayısı	Oran (%)
<40	9	10.8
40-49	32	38.5
50-59	18	21.6
60-69	16	19.2
70-79	5	6.0
80-89	3	3.6
<b>Toplam</b>	<b>83</b>	<b>100.0</b>

Hastalarda en yüksek oran %38.5 ile 40-49 yaş grubunda idi. Bunu %21.6 ile 50-59, %19.2 ile 60-69, %10.8 ile <40, %6.0 ile 70-79, %3.6 ile 80-89 yaş grubu izliyordu.

Çalışma grubumuzun cinse göre yaş dağılımları yapıldığında ortaya çıkan durum Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 3 : Erkek Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı**

<b>Yaş Grupları</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>&lt;40</b>	<b>9</b>	<b>15.2</b>
<b>40-49</b>	<b>26</b>	<b>44.0</b>
<b>50-59</b>	<b>11</b>	<b>18.6</b>
<b>60-69</b>	<b>8</b>	<b>13.5</b>
<b>70-79</b>	<b>3</b>	<b>5.0</b>
<b>80-89</b>	<b>2</b>	<b>3.3</b>
<b>Toplam</b>	<b>59</b>	<b>100.0</b>

Erkek hastalardaki en yüksek oran %44.0 ile 40-49 yaş grubunda idi. Bunu %18.6 ile 50-59, %15.2 ile <40, %13.5 ile 60-69, %5.0 ile 70-79, %3.3 ile 80-89 yaş grubu izliyordu.

**Tablo 4 : Kadın Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı**

<b>Yaş Grupları</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>&lt;40</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>40-49</b>	<b>6</b>	<b>25.0</b>
<b>50-59</b>	<b>7</b>	<b>29.1</b>
<b>60-69</b>	<b>8</b>	<b>33.3</b>
<b>70-79</b>	<b>2</b>	<b>8.3</b>
<b>80-89</b>	<b>1</b>	<b>4.1</b>
<b>Toplam</b>	<b>24</b>	<b>100.0</b>

Kadın hastalardaki en yüksek oran %33.3 ile 60-69 yaş grubunda idi. Bunu %29.1 ile 50-59, %25.0 ile 40-49, %8.3 ile 70-79, %4.1 ile 80-89, %0 ile <40 yaş grubu izliyordu.

Boyları 150 ile 187 cm arasında değişiyordu. Boy ortalaması  $171.6 \pm 8.3$  cm (ortanca değer 172.0 cm) bulundu. Erkek hastaların boyları 158 ile 187 cm arasında değişiyordu, boy ortalaması  $175.1 \pm 6.4$  cm (ortanca değer 175.0 cm) bulundu. Kadın hastaların boyları 150 ile 172 cm arasında değişiyordu, boy ortalaması  $162.4 \pm 4.9$  cm (ortanca değer 163.0 cm) bulundu.

Vücut ağırlıkları 58.0 ile 120.0 kg arasında değişiyordu. Vücut ağırlığı ortalaması  $81.6 \pm 12.5$  kg (ortanca değer 80.0 kg) bulundu. Erkek hastaların vücut ağırlıkları 65.0 ile 120.0 kg arasında değişiyordu, vücut ağırlığı ortalaması  $85.0 \pm 11.6$  kg (ortanca değer 84.0 kg) bulundu. Kadın hastaların vücut ağırlıkları 58.0 ile 96.0 kg arasında değişiyordu, vücut ağırlığı ortalaması  $72.5 \pm 10.4$  kg (ortanca değer 71.5 kg) bulundu.

Vücut kitle indeksi (BMI) değerleri 21.3 ile 37.9 kg/m<sup>2</sup> arasında değişiyordu. BMI ortalaması  $27.6 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup> (ortanca değer 26.6 kg/m<sup>2</sup>) bulundu. Erkek hastaların BMI değerleri 21.3 ile 37.9 kg/m<sup>2</sup> arasında değişiyordu, BMI ortalaması  $27.7 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup> (ortanca değer 26.7 kg/m<sup>2</sup>) bulundu. Kadın hastaların BMI değerleri 22.1 ile 35.2 kg/m<sup>2</sup> arasında değişiyordu, BMI ortalaması  $27.4 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup> (ortanca değer 26.6 kg/m<sup>2</sup>) bulundu.

BNP değerleri 0.0 ile 834.1 pg/ml arasında değişiyordu. BNP ortalaması  $80.3 \pm 144.0$  pg/ml (ortanca değer 31.1 pg/ml) bulundu. Erkek hastaların BNP değerleri 0.0 ile 693.2 pg/ml arasında değişiyordu, BNP ortalaması  $65.6 \pm 112.3$  pg/ml (ortanca değer 30.9 pg/ml) bulundu. Kadın hastaların BNP değerleri 0.0 ile 834.1 pg/ml arasında değişiyordu, BNP ortalaması  $113.5 \pm 196.9$  pg/ml (ortanca değer 39.0 pg/ml) bulundu.

hsCRP değerleri 0.3 ile 19.0 mg/l arasında değişiyordu. hsCRP ortalaması  $3.3 \pm 3.6$  mg/l (ortanca değer 1.8 mg/l) bulundu. Erkek hastaların hsCRP değerleri 0.3 ile 19.0 mg/l arasında değişiyordu, hsCRP ortalaması  $3.1 \pm 3.6$  mg/l (ortanca değer 1.7 mg/l) bulundu. Kadın hastaların hsCRP değerleri 0.4 ile 14.3 mg/l arasında değişiyordu, hsCRP ortalaması  $3.7 \pm 3.6$  mg/l (ortanca değer 2.1 mg/l) bulundu.

Kırkiki olguda (%50.6) sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Bunların 33'ünü (%78.5) erkek, 9'unu (%21.4) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 33'ü (%55.9), kadın hastaların 9'u (%37.5) sigara kullanıyordu.

Kırkdört olguda (%53.0) hiperlipidemi, 2 olguda (%2.4) ailevi hiperkolesterolemi öyküsü mevcuttu. Bunların 33'ünü (%71.7) erkek, 13'ünü (%28.2) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 32'sinde (%54.2) hiperlipidemi, 1'inde (%1.6) ailevi hiperkolesterolemi; kadın hastaların 12'sinde (%50.0) hiperlipidemi, 1'inde (%4.1) ailevi hiperkolesterolemi söz konusuydu.

Kırkbeş olguda (%54.2) HT öyküsü mevcuttu. Bunların 27'sini (%60.0) erkek, 18'ini (%40.0) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 27'sinde (%45.7), kadın hastaların 18'inde (%75.0) HT konusuydu.

Onyeddi olguda (%20.5) DM öyküsü mevcuttu. Bunların 11'ini (%64.7) erkek, 6'sını (%35.2) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 11'inde (%18.6), kadın hastaların 6'sında (%25.0) DM söz konusuydu.

Hastaların 2'sinde (%2.4), evvelce yapılmış laboratuvar ölçümleri doğrultusunda kronik böbrek yetersizliği tanısı kaydedildi. İki hasta da, hemodiyalize ihtiyaç duyulmaksızın medikal tedavi altında izleniyordu.

Evvelce yapılmış efor testi bulunan 9 vakadan 2'sinde (%2.4) pozitif, 7'sinde (%8.4) negatif sonuç kaydedildi. Önceden yapılmış miyokard perfüzyon sintigrafisi bulunan 3 olgudan ise 1'inde pozitif (%1.2), 2'sinde (%2.4) negatif sonuç söz konusuydu.

Kırkdokuz olguda (%59.0) kardiyovasküler hastalığa dair aile hikayesi mevcuttu. Bunların 35'ini (%71.4) erkek, 14'ünü (%28.5) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 35'inde (%59.3), kadın hastaların 14'ünde (%58.3) aile hikayesi söz konusuydu.

Sistolik tansiyon arteryel (STA) değerleri 101.0 ile 192.0 mmHg arasında değişiyordu. STA ortalaması  $140.0 \pm 18.5$  mmHg (ortanca değer 140.0 mmHg) bulundu. Erkek hastaların STA değerleri 105.0 ile 187.0 mmHg arasında değişiyordu, STA ortalaması  $141.5 \pm 18.1$  mmHg (ortanca değer 141.0 mmHg) bulundu. Kadın hastaların STA değerleri 101.0 ile 192.0 mmHg arasında değişiyordu, STA ortalaması  $136.2 \pm 19.2$  mmHg (ortanca değer 136.0 mmHg) bulundu.

Diyastolik tansiyon arteryel (DTA) değerleri 52.0 ile 110.0 mmHg arasında değişiyordu. DTA ortalaması  $80.9 \pm 10.6$  mmHg (ortanca değer 80.0 mmHg) bulundu. Erkek hastaların DTA değerleri 63.0 ile 110.0 mmHg arasında değişiyordu, DTA ortalaması  $82.5 \pm 9.5$  mmHg (ortanca değer 82.0 mmHg) bulundu. Kadın hastaların DTA değerleri 52.0 ile 99.0 mmHg arasında değişiyordu, DTA ortalaması  $76.8 \pm 12.2$  mmHg (ortanca değer 75.0 mmHg) bulundu.

Nabız dakika sayısı (Nds) değerleri 52.0 ile 95.0 arasında değişiyordu. Nds ortalaması  $72.0 \pm 8.8$  (ortanca değer 72.0) bulundu. Erkek hastaların Nds değerleri 52.0 ile 95.0 arasında değişiyordu, Nds ortalaması  $72.0 \pm 9.5$  (ortanca değer 73.0) bulundu. Kadın hastaların Nds değerleri 60.0 ile 95.0 arasında değişiyordu, Nds ortalaması  $72.1 \pm 7.2$  (ortanca değer 71.5) bulundu.

LVEF değerleri %33.0 ile %72.0 arasında değişiyordu. LVEF ortalaması %57.1  $\pm$  7.7 (ortanca değer %58.0) bulundu. Erkek hastaların LVEF değerleri %33.0 ile %71.0 arasında değişiyordu, LVEF ortalaması %57.3  $\pm$  7.4 (ortanca değer %59.0) bulundu. Kadın hastaların LVEF değerleri %38.0 ile %72.0 arasında değişiyordu, LVEF ortalaması %56.6  $\pm$  8.5 (ortanca değer %57.0) bulundu.

İnterventriküler septum diyastol sonu kalınlığı (ISED<sub>T</sub>) değerleri 7.3 ile 15.0 mm arasında değişiyordu. ISED<sub>T</sub> ortalaması 10.6  $\pm$  1.6 mm (ortanca değer 10.8 mm) bulundu. Erkek hastaların ISED<sub>T</sub> değerleri 7.3 ile 15.0 mm arasında değişiyordu, ISED<sub>T</sub> ortalaması 10.9  $\pm$  1.6 mm (ortanca değer 11.0 mm) bulundu. Kadın hastaların ISED<sub>T</sub> değerleri 7.8 ile 13.2 mm arasında değişiyordu, ISED<sub>T</sub> ortalaması 10.1  $\pm$  1.5 mm (ortanca değer 10.0 mm) bulundu.

İnterventriküler septum sistol sonu kalınlığı (ISEST) değerleri 9.4 ile 18.6 mm arasında değişiyordu. ISEST ortalaması 13.6  $\pm$  1.7 mm (ortanca değer 13.5 mm) bulundu. Erkek hastaların ISEST değerleri 9.4 ile 18.6 mm arasında değişiyordu, ISEST ortalaması 13.9  $\pm$  1.8 mm (ortanca değer 13.8 mm) bulundu. Kadın hastaların ISEST değerleri 10.7 ile 15.3 mm arasında değişiyordu, ISEST ortalaması 13.1  $\pm$  1.3 mm (ortanca değer 13.2 mm) bulundu.

Lateral septum diyastol sonu kalınlığı (LSED<sub>T</sub>) değerleri 4.6 ile 14.5 mm arasında değişiyordu. LSED<sub>T</sub> ortalaması 9.6  $\pm$  2.0 mm (ortanca değer 9.7 mm) bulundu. Erkek hastaların LSED<sub>T</sub> değerleri 4.6 ile 14.5 mm arasında değişiyordu, LSED<sub>T</sub> ortalaması 10.2  $\pm$  2.0 mm (ortanca değer 10.0 mm) bulundu. Kadın hastaların LSED<sub>T</sub> değerleri 6.0 ile 10.3 mm arasında değişiyordu, LSED<sub>T</sub> ortalaması 8.5  $\pm$  1.2 mm (ortanca değer 8.5 mm) bulundu.

Lateral septum sistol sonu kalınlığı (LSEST) değerleri 6.7 ile 21.8 mm arasında değişiyordu. LSEST ortalaması 15.1  $\pm$  2.7 mm (ortanca değer 15.1 mm) bulundu. Erkek hastaların LSEST değerleri 6.7 ile 21.8 mm arasında değişiyordu, LSEST ortalaması 15.7  $\pm$  2.8 mm (ortanca değer 15.8 mm) bulundu. Kadın hastaların LSEST değerleri 9.4 ile 16.4 mm arasında değişiyordu, LSEST ortalaması 13.7  $\pm$  2.1 mm (ortanca değer 14.0 mm) bulundu.

Pulmoner ven ortalama apı (PVMD) değerleri 9.4 ile 17.2 mm arasında değişiyordu. PVMD ortalaması 13.0  $\pm$  1.5 mm (ortanca değer 12.7 mm) bulundu. Erkek hastaların PVMD değerleri 9.4 ile 16.9 mm arasında değişiyordu, PVMD ortalaması 12.9  $\pm$  1.5 mm (ortanca değer 12.5 mm) bulundu. Kadın hastaların PVMD değerleri 11.1 ile 17.2 mm arasında değişiyordu, PVMD ortalaması 13.2  $\pm$  1.3 mm (ortanca değer 13.2 mm) bulundu.

Sağ pulmoner arter çapı (RPAD) değerleri 16.7 ile 32.0 mm arasında değişiyordu. RPAD ortalaması  $21.3 \pm 2.6$  mm (ortanca değer 21.0 mm) bulundu. Erkek hastaların RPAD değerleri 16.7 ile 32.0 mm arasında değişiyordu, RPAD ortalaması  $21.4 \pm 2.8$  mm (ortanca değer 21.3 mm) bulundu (Dört erkek hastada sağ pulmoner arter görüntüye girmediğinden ölçüm alınamadı). Kadın hastaların RPAD değerleri 17.0 ile 25.2 mm arasında değişiyordu, RPAD ortalaması  $21.1 \pm 2.1$  mm (ortanca değer 20.7 mm) bulundu.

Sol pulmoner arter çapı (LPAD) değerleri 16.0 ile 26.0 mm arasında değişiyordu. LPAD ortalaması  $21.4 \pm 2.3$  mm (ortanca değer 21.5 mm) bulundu. Erkek hastaların LPAD değerleri 17.4 ile 26.0 mm arasında değişiyordu, LPAD ortalaması  $21.4 \pm 2.3$  mm (ortanca değer 21.4 mm) bulundu (Yirmisekiz erkek ve 8 kadın hastada sol pulmoner arter görüntüye girmediğinden ölçüm alınamadı). Kadın hastaların LPAD değerleri 16.0 ile 26.0 mm arasında değişiyordu, LPAD ortalaması  $21.2 \pm 2.4$  mm (ortanca değer 21.5 mm) bulundu.

Onüç olguda (%15.7) oral asetilsalisilik asid (ASA) kullanım hikayesi mevcuttu. Bunların 10'unu (%76.9) erkek, 3'ünü (%23.0) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 10'unda (%16.9), kadın hastaların 3'ünde (%12.5) ASA kullanım hikayesi söz konusuydu.

Onüç vakada (%15.7) oral  $\beta$ -bloker kullanım hikayesi mevcuttu. Bunların 9'unu (%69.2) erkek, 4'ünü (%30.7) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 9'unda (%15.2), kadın hastaların 4'ünde (%16.6)  $\beta$ -bloker kullanım hikayesi söz konusuydu.

Oniki hastada (%14.5) oral anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) kullanım öyküsü mevcuttu. Bunların 7'sini (%58.3) erkek, 5'ini (%41.6) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 7'sinde (%11.8), kadın hastaların 5'inde (%20.8) ACEi kullanım öyküsü söz konusuydu.

Yedi hastada (%8.4) oral kalsiyum kanal blokeri (CCB) kullanım öyküsü mevcuttu. Bunların 3'ünü (%42.8) erkek, 4'ünü (%57.1) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 3'ünde (%5.0), kadın hastaların 4'ünde (%16.6) CCB kullanım öyküsü söz konusuydu.

Yedi hastada (%8.4) oral antidiyabetik (OAD) kullanım öyküsü mevcuttu. Bunların 4'ünü (%57.1) erkek, 3'ünü (%42.8) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 4'ünde (%6.7), kadın hastaların 3'ünde (%12.5) OAD kullanım öyküsü söz konusuydu.

Beş hastada (%6.0) oral anjiyotensin II reseptör blokleri (AIIRB) kullanım öyküsü mevcuttu. Bunların 4'ünü (%80.0) erkek, 1'ini (%20.0) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 4'ünde (%6.7), kadın hastaların 1'inde (%4.1) AIIRB kullanım öyküsü söz konusuydu.

Onüç hastada (%15.7) statin kullanım öyküsü mevcuttu. Bunların 9'unu (%69.2) erkek, 4'ünü (%30.7) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 9'unda (%15.2), kadın hastaların 4'ünde (%16.6) statin kullanım öyküsü söz konusuydu.

Hastaların 6'sında (%7.1) tek damar-LAD, 1'inde (%1.2) tek damar-CX, 2'sinde (%2.4) tek damar-RCA, 3'ünde (%3.5) iki damar-LAD/RCA, 1'inde (%1.2) iki damar-CX/RCA, 2'sinde (%2.4) üç damar, 7'sinde (%8.2) kontur düzensizliği, 6'sında (%7.1) iki damar-LAD/RCA ve kontur düzensizliği, 7'sinde (%8.2) üç damar ve kontur düzensizliği, 5'inde (%5.9) iki damar-LAD/CX ve kontur düzensizliği, 4'ünde (%4.7) tek damar-LAD ve kontur düzensizliği, 2'sinde (%2.4) üç damar ve LMA, 4'ünde (%4.7) üç damar ve LMA+kontur düzensizliği, 2'sinde (%2.4) tek damar-LAD ve LMA+kontur düzensizliği, 2'sinde (%2.4) tek damar-RCA ve kontur düzensizliği, 2'sinde (%2.4) iki damar-CX/RCA ve kontur düzensizliği, 1'inde (%1.2) iki damar-LAD/RCA ve LMA, 2'sinde (%2.4) üç damar ve LMA+INT+kontur düzensizliği, 1'inde (%1.2) tek damar-LAD ve LMA+INT şeklinde koroner arter hastalığı saptandı. Yirmibeş olgunun (%29.4) koroner arterleri normal olarak değerlendirildi.

Koroner arter hastalığının etkilenen damarlara ve damarların etkilenme oranına göre dağılımı sırasıyla Tablo 5 ile Tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir.

**Tablo: 5 Koroner Arter Hastalığının Etkilenen Damarlara Göre Dağılımı**

<b>Etkilenen Koroner Arter</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Oran (%)</b>
TEK DAMAR tutulumu-LAD	6	7,1
TEK DAMAR tutulumu-CX	1	1,2
TEK DAMAR tutulumu-RCA	2	2,4
İKİ DAMAR tutulumu-LAD/RCA	3	3,5
İKİ DAMAR tutulumu-CX/RCA	1	1,2
ÜÇ DAMAR tutulumu	2	2,4
KONTUR DÜZENSİZLİĞİ	7	8,2
NORMAL	25	29,4
İKİ DAMAR tutulumu-LAD/RCA ve kontur düzensizliği	6	7,1
ÜÇ DAMAR tutulumu ve kontur düzensizliği	7	8,2
İKİ DAMAR tutulumu-LAD/CX ve kontur düzensizliği	5	5,9
TEK DAMAR tutulumu-LAD ve kontur düzensizliği	4	4,7
ÜÇ DAMAR tutulumu ve LMA tutulumu	2	2,4
ÜÇ DAMAR tutulumu ve LMA tutulumu+kontur düzensizliği	4	4,7
TEK DAMAR tutulumu-LAD ve LMA tutulumu+kontur düzensizliği	2	2,4
TEK DAMAR tutulumu-RCA ve kontur düzensizliği	2	2,4
İKİ DAMAR tutulumu-CX/RCA ve kontur düzensizliği	2	2,4
İKİ DAMAR tutulumu-LAD/RCA ve LMA tutulumu	1	1,2
ÜÇ DAMAR tutulumu ve LMA tutulumu+İNT tutulumu+kontur düzensizliği	2	2,4
TEK DAMAR tutulumu-LAD ve LMA tutulumu+İNT tutulumu	1	1,2
Toplam	85	100,0

**LAD: Left Anterior Descending artery; Cx: Circumflex artery; RCA: Right Coronary Artery;**

**LMA: Left Main Artery; INT: Intermediate artery**

**Tablo: 6 Koroner Arter Hastalığının Damarların Etkilenme Oranına Göre Dağılımı**

<b>Etkilenen Koroner Arter</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Oran (%)</b>
TEK DAMAR tutulumu <%10	1	1,2
TEK DAMAR tutulumu %10-<%20	5	5,9
TEK DAMAR tutulumu %20-<%30	4	4,7
TEK DAMAR tutulumu %30-<%40	2	2,4
TEK DAMAR tutulumu %60-<%70	2	2,4
RCA-VB %10-20	1	1,2
TEK DAMAR tutulumu <%10+LMA <%50+kontur düzensizliği	1	1,2
TEK DAMAR tutulumu %20-<%30+LMA <%50+kontur düzensizliği	1	1,2
TEK DAMAR tutulumu %30-<%40+LMA <%50+INT <%50	1	1,2
Toplam	18	21,2

**LMA: Left Main Artery; INT: Intermediate artery; RCA: Right Coronary artery;  
VB: Ventricular Branch**

**Tablo: 7 Koroner Arter Hastalığının Damarların Etkilenme Oranına Göre Dağılımı**

<b>Etkilenen Koroner Arter</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Oran (%)</b>
LAD <%50+RCA <%50	3	3,5
LAD >%80+CX <%50+RCA <%50	1	1,2
LAD <%50+RCA-PDA <%50/VB <%50 +kontur düzensizliği	1	1,2
LAD-D2 <%50+CX <%50 +kontur düzensizliği	1	1,2
LAD <%50+RCA <%50 +kontur düzensizliği	3	3,5
LAD %50-80+CX <%50+RCA <%50+LMA <%50 +kontur düzensizliği	1	1,2
LAD %50-80+CX <%50+RCA <%50+LMA <%50	1	1,2
LAD <%50+CX %50-80+RCA <%50/RCA-PDA %50-80 +kontur düzensizliği	1	1,2
LAD %50-80+CX-OM1 <%50+RCA <%50+LMA >%80 +kontur düzensizliği	1	1,2
LAD >%80+CX <%50+RCA <%50 +kontur düzensizliği	1	1,2

LAD <%50+CX <%50	2	2,4
+kontur düzensizliği		
LAD <%50+CX-OM1 <%50+RCA <%50	1	1,2
+kontur düzensizliği		
CX <%50+RCA <%50	1	1,2
CX-OM1 <%50+RCA-VB <%50	1	1,2
+kontur düzensizliği		
CX <%50+RCA <%50	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD >%80+RCA %50-80+LMA <%50	1	1,2
LAD <%50+CX <%50+RCA <%50+LMA <%50	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD <%50+CX %50-80+RCA >%80	1	1,2
LAD <%50+CX <%50+RCA <%50	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD <%50+LAD-D2 >%80+RCA-AM <%50	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD %50-80+CX %50-80+RCA %50-80+LMA <%50+INT %50-80	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD%50-80+D1+CX<%50+OM1+RCA%50-80+PDA/VB+INT<%50+LMA%50-80	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD <%50+D1 <%50+CX <%50+CX-PDA %50-80+RCA <%50+LMA <%50	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD %50-80+RCA %50-80	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD >%80+CX >%80+RCA >%80	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD <%50+CX-OM1/OM2 <%50	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD >%80+D2 >%80+CX %50-80+RCA <%50+PDA <%50	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD %50-80+CX <%50+RCA %50-80	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD <%50+CX <%50+CX-OM2 <%50	1	1,2
+kontur düzensizliği		
LAD <%50+CX <%50+RCA >%80+LMA <%50	1	1,2
Toplam	35	41,2

**LAD: Left Anterior Descending artery; Cx: Circumflex artery; RCA: Right Coronary Artery;**  
**LMA: Left Main Artery; INT: Intermediate artery; OM: Optus Marginale; D: Diagonale;**  
**AM: Acute Marginale; PDA: Posterior Descending Artery; VB: Ventricular Branch**

Tek damar hastalığı saptanan 18 hastanın 16'sında etkilenme oranı %50'nin altında olduğundan, söz konusu olgular aynı grupta değerlendirildi ve anlamlılık derecesine göre yeni bir sınıflandırma yapıldı. Hastaların 7'sinde (%8.2) kontur düzensizliği, 18'inde (%21.2) tek damar, 16'sında (%18.8) <%50 + <%50 iki damar, 2'sinde (%2.4) >%50 + >%50 iki damar, 4'ünde (%4.7) <%50 + <%50 + <%50 üç damar, 7'sinde (%8.2) <%50 + <%50 + >%50 üç damar, 4'ünde (%4.7) <%50 + >%50 + >%50 üç damar ve 2'sinde (%2.4) >%50 + >%50 + >%50 üç damar şeklinde koroner arter hastalığı saptandı. Yirmibeş olgunun (%29.4) koroner arterleri normal olarak değerlendirildi (Tablo 8).

**Tablo: 8 Damarların Etkilenme Oranının Anlamlılık Derecesine Göre Dağılımı**

Koroner Arter Etkilenme Oranı	Hasta Sayısı	Oran (%)
NORMAL	25	29,4
KONTUR DÜZENSİZLİĞİ	7	8,2
TEKDAMAR	18	21,2
<%50+<%50	16	18,8
>%50+>%50	2	2,4
<%50+<%50+<%50	4	4,7
<%50+<%50+>%50	7	8,2
<%50+>%50+>%50	4	4,7
>%50+>%50+>%50	2	2,4
Toplam	85	100,0

Ancak bazı gruptaki olgu sayısının istatistiksel açıdan yetersiz olduğu dikkate alınarak, hastaların etkilenen damar sayısına göre gruplandırılması ve bulguların söz konusu sınıflandırma doğrultusunda değerlendirilmesi gerekli görüldü.

CAD'nin etkilenen damar sayısına göre dağılımı sırasıyla Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo: 9 Damarların Etkilenme Oranının Anlamlılık Derecesine Göre Dağılımı**

<b>Etkilenen Koroner Arter Sayısı</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Oran (%)</b>
0 (Normal)	32	37,6
1	18	21,2
2	18	21,2
3	17	20,0
Toplam	85	100,0

Yirmibir olguya (%25.3) kalp hızının yavaşlatılması amacıyla işlem öncesi oral  $\beta$ -bloker verilmişti. Bunların 12'sini (%57.1) erkek, 9'unu (%42.8) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 12'sinde (%20.3), kadın hastaların 9'unda (%37.5) işlem öncesi  $\beta$ -bloker ihtiyacı söz konusuydu.

Başvuru anında 65 hasta (%78.3) yakınmasız idi. Onsekiz hasta (%21.7) işlem öncesi dönemde efor anginası tanımlamıştı. Bunların 12'sini (%66.6) erkek, 6'sını (%33.3) kadın hastalar oluşturuyordu. Erkek hastaların 12'sinde (%20.3), kadın hastaların 6'sında (%25.0) işlem öncesi efor anginası hikayesi söz konusuydu.

CaS değerleri 0.0 ile 1471.0 arasında değişiyordu. CaS ortalaması  $104.6 \pm 240.5$  (ortanca değer 0.0) bulundu. Erkek hastaların CaS değerleri 0.0 ile 1471.0 arasında değişiyordu, CaS ortalaması  $113.9 \pm 258.2$  (ortanca değer 4.6) bulundu. Kadın hastaların CaS değerleri 0.0 ile 923.1 arasında değişiyordu, CaS ortalaması  $83.5 \pm 197.4$  (ortanca değer 0.0) bulundu.

Kırkbir hastada CaS sıfırın üzerinde ölçüldü. Bunların 17'si (%41.5) LAD, 3'ü (%7.3) RCA, 5'i (%12.2) LAD + CX, 10'u (%24.4) LAD + RCA, 2'si (%4.9) LAD + CX + RCA, 1'i (%2.4) LMA ve 3'ü (%7.3) LAD + LMA ağırlıklı idi. CaS sıfırın üzerinde bulunan 30 erkek hastanın 13'ü (%43.3) LAD, 2'si (%6.6) RCA, 4'ü (%13.3) LAD + CX, 8'i (%26.6) LAD + RCA, 1'i (%3.3) LAD + CX + RCA, 1'i (%3.3) LMA ve 1'i (%3.3) LAD + LMA ağırlıklı izlendi. CaS sıfırın üzerinde bulunan 11 kadın hastanın 4'ü (%36.3) LAD, 1'i (%9.0) RCA, 1'i (%9.0) LAD + CX, 2'si (%18.1) LAD + RCA, 1'i (%9.0) LAD + CX + RCA ve 2'si (%18.1) LAD + LMA ağırlıklı idi.

CaS sıfırın üzerinde ölçülen olguların koroner arterlere göre dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo: 10 Kalsiyum Skorunun (>0) Koroner Arterlere Göre Dağılımı**

<b>Etkilen Koroner Arter</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Oran (%)</b>
LAD ağırlıklı	17	41,5
RCA ağırlıklı	3	7,3
LAD+CX ağırlıklı	5	12,2
LAD+RCA ağırlıklı	10	24,4
LAD+CX+RCA ağırlıklı	2	4,9
LMA ağırlıklı	1	2,4
LAD+LMA ağırlıklı	3	7,3
Toplam	41	100,0

**LAD: Left Anterior Descending artery; Cx: Circumflex artery; RCA: Right Coronary Artery; LMA: Left Main Artery**

Hastaların 73'ünde (%85.9) sağ dominansi, 10'unda (%11.8) sol dominansi, 2'sinde (%2.4) sağ + sol sistem dengesi söz konusuydu. Erkek hastaların 7'sinde (%11.8), kadın hastaların 3'ünde (%11.5) sol dominansi saptandı.

Üç vakada (%3.5) insülin kullanım öyküsü mevcuttu. Bunların 2'si (%66.6) erkek, 1'i (%33.3) kadın idi.

Evvelce yapılmış ekokardiyografik inceleme doğrultusunda, 1 erkek hastada Aort Kapak Kalsifikasyonu, 1 kadın hastada ise hafif Aort Yetersizliği ile hafif Mitral Yetersizliği kaydedildi. Bir erkek hastada kateter ablasyonu, 1 erkek hastada Periferik Arter Hastalığı ile Abdominal Aort Anevrizması ve 1 kadın hastada Periferik Arter Hastalığı hikayesi mevcuttu.

Bir olguda (%11.1) Cx ve LAD'nin sol valsalva sinüsünden ayrı olarak çıktığı, 2 hastada (%22.2) dual LAD varyasyonu, 1 hastada (%11.1) LAD ve Cx bifürkasyonunun koroner valsalva sinüsünden hemen sonra çıktığı, 3 hastada (%33.3) PLA'nın Cx'ten köken aldığı, 1 hastada (%11.1) Cx'in RCA'dan köken aldığı ve 1 hastada (%11.1) sol SA dalın aortayı dolaştığı saptandı.

Söz konusu koroner anomalilerin dağılımı Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo: 11 Koroner Anomali Dağılımı**

<b>Koroner Anomali</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Oran (%)</b>
CX ve LAD sol valsalva sinüsünden ayrı olarak çıkmaktadır	1	11,1
DUAL LAD varyasyonu	2	22,2
LAD ve CX bifürkasyonu koroner valsalva sinüsten hemen sonra izlenmektedir	1	11,1
PLA CX'ten köken almaktadır	3	33,3
CX RCA'dan köken almaktadır	1	11,1
Sol SA dal aortayı dolaşmaktadır	1	11,1
Toplam	9	100,0

**LAD: Left Anterior Descending artery; Cx: Circumflex artery; RCA: Right Coronary Artery; PLA: PosteroLateral Artery; SA: SinoAtrial branch**

Varyansları homojen olan tüm sayısal veriler (yaş, boy, vücut ağırlığı, BMI, STA, DTA, Nds, LVEF, ISEDT, ISEST, PVMD, RPAD ve LPAD), 4 hasta grubu (normal koroner arterler, tek damar tutulumu, 2 damar tutulumu ve 3 damar tutulumu) arasında parametrik test niteliğindeki tek yönlü ANOVA ile test edildi.

Tek yönlü ANOVA parametrik testi sonucunda yaş, STA ve PVMD verilerine dair 4 hasta grubu arasında anlamlı fark bulundu. P değerleri sırasıyla 0.000, 0.023 ve 0.025 idi.

Tukey HSD testine göre, normal koroner arterlere sahip olanlarla 3 damar hastalarının yaş ortalaması karşılaştırıldığında p değeri 0.000 ve yanısıra tek damar hastalarıyla 3 damar hastalarınıninki karşılaştırıldığında p değeri 0.022 saptandı (Tablo 12).

**Tablo: 12 Yaş ile Etkilenen Koroner Arter Sayısı İlişkisi**  
**Tukey HSD**

Etkilenen Koroner Arter Sayısı	Hasta Sayısı	Subset for alpha = .05	
		1	2
,00	32	46,59	
1,00	17	51,65	
2,00	18	54,94	54,94
3,00	16		63,13
<b>Anlamlılık</b>		,105	,116

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Tukey HSD testine göre, tek damar hastalarıyla 3 damar hastalarının STA ortalaması karşılaştırıldığında p değeri 0.012 bulundu (Tablo 13).

**Tablo: 13 STA ile Etkilenen Koroner Arter Sayısı İlişkisi**  
**Tukey HSD**

Etkilenen Koroner Arter Sayısı	Hasta Sayısı	Subset for alpha = .05	
		1	2
1,00	17	131,29	
,00	32	139,22	139,22
2,00	18	140,00	140,00
3,00	16		150,81
<b>Anlamlılık</b>		,433	,190

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Tukey HSD testine göre, tek damar hastalarıyla 2 damar hastalarının PVMD ortalaması karşılaştırıldığında ise p değeri 0.034 saptandı (Tablo 14).

**Tablo: 14 PVMD ile Etkilenen Koroner Arter Sayısı İlişkisi**  
**Tukey HSD**

Etkilenen Koroner Arter Sayısı	Hasta Sayısı	Subset for alpha = .05	
		1	2
1,00	17	12,5135	
,00	32	12,7981	12,7981
3,00	12	13,4442	13,4442
2,00	16		13,9075
Anlamlılık		,244	,121

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Diğer veriler bakımından anlamlı fark kaydedilmedi.

Varyansları homojen olmayan BNP, hsCRP, LSEDT, LSEST ve CaS verileri nonparametrik test niteliğindeki Kruskal-Wallis ile test edildi (Tablo 15).

**Tablo: 15 Test İstatistikleri**

	BNP	hsCRP	LSEDT	LSEST	CaS
Chi-Square	13,577	3,623	,972	2,808	53,965
Df	3	3	3	3	3
Anlamlılık	,004	,305	,808	,422	,000

Kruskal-Wallis nonparametrik testi sonucunda 4 hasta grubu arasında BNP ( $p = 0.0035$ ) ve CaS ( $p < 0.0001$ ) median değerleri bakımından anlamlı fark bulundu. İstat programı dahilinde Dunn's Çoklu Karşılaştırmalar testine göre normal koroner arterlere sahip olanlarla 3 damar hastalarının BNP değerleri karşılaştırıldığında  $p < 0.01$  saptandı; diğer gruplar arasında ise anlamlı ilişki gözlenmedi.

Normal koroner artere sahip olanlarla 2 damar hastalarının CaS karşılaştırıldığında  $p < 0.001$ , normal koroner arterlere sahip olanlarla 3 damar hastalarının karşılaştırıldığında  $p < 0.001$  ve yanısıra tek damar hastalarıyla 3 damar hastaları karşılaştırıldığında  $p < 0.001$  bulundu. Diğer verilere dair anlamlı fark kaydedilmedi.

Kategorik veriler 4 hasta grubu arasında Chi-Square testi ile değerlendirildi. ACEi kullanımı bakımından 3 damar hastalarında anlamlı fark ( $p = 0.033$ ) saptandı (Ancak hastaların %85.5'i ilacı kullanmıyordu) (Tablo 16).

**Tablo: 16 ACEi Kullanımı ile Etkilenen Koroner Arter Sayısı İlişkisi**

		ACEi		Toplam	
		EVET	HAYIR		
<b>TUM2</b>	,00	Sayı	3	29	32
		TUM2 içinde%	9,4%	90,6%	100,0%
		ACEi içinde %	25,0%	40,8%	38,6%
		Toplamın %	3,6%	34,9%	38,6%
	1,00	Sayı	1	16	17
		TUM2 içinde%	5,9%	94,1%	100,0%
		ACEi içinde %	8,3%	22,5%	20,5%
		Toplamın %	1,2%	19,3%	20,5%
	2,00	Sayı	2	16	18
		TUM2 içinde%	11,1%	88,9%	100,0%
		ACEi içinde %	16,7%	22,5%	21,7%
		Toplamın %	2,4%	19,3%	21,7%
	3,00	Sayı	6	10	16
		TUM2 içinde%	37,5%	62,5%	100,0%
		ACEi içinde %	50,0%	14,1%	19,3%
		Toplamın %	7,2%	12,0%	19,3%
<b>Toplam</b>		Sayı	12	71	83
		TUM2 içinde%	14,5%	85,5%	100,0%
		ACEi içinde %	100,0%	100,0%	100,0%
		Toplamın %	14,5%	85,5%	100,0%

CCB kullanımı açısından hasta grupları arasında sınırdaki fark saptandı ( $p = 0.05$ ), tek ve 2 damar hastalarında CCB kullanımının yüksek olduğu gözlemlendi (Ancak hastaların %94.6'sı ilacı kullanmıyordu) (Tablo 17).

**Tablo: 17 CCB Kullanımı ile Etkilenen Koroner Arter Sayısı İlişkisi**

			CCB		Toplam
			EVET	HAYIR	
<b>TUM2</b>	,00	Sayı	1	31	32
		TUM2 içinde%	3,1%	96,9%	100,0%
		CCB içinde %	14,3%	40,8%	38,6%
		Toplamın %	1,2%	37,3%	38,6%
	1,00	Sayı	4	13	17
		TUM2 içinde%	23,5%	76,5%	100,0%
		CCB içinde %	57,1%	17,1%	20,5%
		Toplamın %	4,8%	15,7%	20,5%
	2,00	Sayı	2	16	18
		TUM2 içinde%	11,1%	88,9%	100,0%
		CCB içinde %	28,6%	21,1%	21,7%
		Toplamın %	2,4%	19,3%	21,7%
	3,00	Sayı		16	16
		TUM2 içinde%		100,0%	100,0%
		CCB içinde %		21,1%	19,3%
		Toplamın %		19,3%	19,3%
<b>Toplam</b>		Sayı	7	76	83
		TUM2 içinde%	8,4%	91,6%	100,0%
		CCB içinde %	100,0%	100,0%	100,0%
		Toplamın %	8,4%	91,6%	100,0%

OAD kullanımı konusunda yine 3 damar hastalarına dair anlamlı fark ( $p=0.035$ ) gözlemlendi (Ancak hastaların % 88.9'u ilacı kullanmıyordu) (Tablo 18)

**Tablo: 18 OAD Kullanımı ile Etkilenen Koroner Arter Sayısı İlişkisi**

			OAD		Toplam
			EVET	HAYIR	
<b>TUM2</b>	,00	Sayı	1	31	32
		TUM2 içinde%	3,1%	96,9%	100,0%
		OAD içinde %	14,3%	40,8%	38,6%
		Toplamın %	1,2%	37,3%	38,6%
	1,00	Sayı		17	17
		TUM2 içinde%		100,0%	100,0%
		OAD içinde %		22,4%	20,5%
		Toplamın %		20,5%	20,5%
	2,00	Sayı	2	16	18
		TUM2 içinde%	11,1%	88,9%	100,0%
		OAD içinde %	28,6%	21,1%	21,7%
		Toplamın %	2,4%	19,3%	21,7%
	3,00	Sayı	4	12	16
		TUM2 içinde%	25,0%	75,0%	100,0%
		OAD içinde %	57,1%	15,8%	19,3%
		Toplamın %	4,8%	14,5%	19,3%
<b>Toplam</b>		Sayı	7	76	83
		TUM2 içinde%	8,4%	91,6%	100,0%
		OAD içinde %	100,0%	100,0%	100,0%
		Toplamın %	8,4%	91,6%	100,0%

AIIRB kullanımı açısından hasta grupları arasında sınırdaki fark saptandı ( $p = 0.053$ ), tek ve 2 damar hastalarında AIIRB kullanımının yüksek olduğu gözlemlendi (Ancak hastaların %94'ü ilacı kullanmıyordu) (Tablo 19).

**Tablo: 19 AIIRB Kullanımı ile Etkilenen Koroner Arter Sayısı İlişkisi**

			AIIRB		Toplam
			EVET	HAYIR	
<b>TUM2</b>	,00	Sayı		32	32
		TUM2 içinde%		100,0%	100,0%
		AIIRB içinde%		41,0%	38,6%
		Toplamın %		38,6%	38,6%
	1,00	Sayı	2	15	17
		TUM2 içinde%	11,8%	88,2%	100,0%
		AIIRB içinde%	40,0%	19,2%	20,5%
		Toplamın %	2,4%	18,1%	20,5%
	2,00	Sayı	3	15	18
		TUM2 içinde%	16,7%	83,3%	100,0%
		AIIRB içinde%	60,0%	19,2%	21,7%
		Toplamın %	3,6%	18,1%	21,7%
	3,00	Sayı		16	16
		TUM2 içinde%		100,0%	100,0%
		AIIRB içinde%		20,5%	19,3%
		Toplamın %		19,3%	19,3%
<b>Toplam</b>		Sayı	5	78	83
		TUM2 içinde%	6,0%	94,0%	100,0%
		AIIRB içinde%	100,0%	100,0%	100,0%
		Toplamın %	6,0%	94,0%	100,0%

Semptom varlığına dair hasta grupları arasında anlamlı fark ( $p = 0.017$ ) gözlemlendi, 3 damar hasta grubunda oranın yüksekliği dikkati çekti (Tablo 20).

**Tablo: 20 Semptom Varlığı ile Etkilenen Koroner Arter Sayısı İlişkisi**

			Semptom		Toplam
			Asemptomatik	Efor Anginası	
<b>TUM2</b>	,00	Sayı	28	4	32
		TUM2 içinde%	87,5%	12,5%	100,0%
		Semptom içinde %	43,1%	22,2%	38,6%
		Toplamın %	33,7%	4,8%	38,6%
	1,00	Sayı	15	2	17
		TUM2 içinde%	88,2%	11,8%	100,0%
		Semptom içinde %	23,1%	11,1%	20,5%
		Toplamın %	18,1%	2,4%	20,5%
	2,00	Sayı	14	4	18
		TUM2 içinde%	77,8%	22,2%	100,0%
		Semptom içinde %	21,5%	22,2%	21,7%
		Toplamın %	16,9%	4,8%	21,7%
	3,00	Sayı	8	8	16
		TUM2 içinde%	50,0%	50,0%	100,0%
		Semptom içinde %	12,3%	44,4%	19,3%
		Toplamın %	9,6%	9,6%	19,3%
<b>Toplam</b>		Sayı	65	18	83
		TUM2 içinde%	78,3%	21,7%	100,0%
		Semptom içinde %	100,0%	100,0%	100,0%
		Toplamın %	78,3%	21,7%	100,0%

Diğer veriler bakımından anlamlı fark kaydedilmedi.

# TARTIŞMA

CAD, dünyada halen en önemli ölüm ve işgörmezlik nedenidir. Hastalığın gelişmesinde başlangıç noktasını ateroskleroz oluşturur. Aterosklerozun; kalp-damar sisteminde hastalık oluşturan genetik, biyolojik ve kişisel risk faktörleri zemininde gelişen endotel hasarıyla ilişkisi bilinmektedir.

Lipid (yağ) metabolizması bozuklukları, başlıca ve düzeltilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinden birisidir. Yapılan tüm büyük çalışmalarda serum kolesterol düzeyi ile kardiyovasküler risk arasında ilişki gösterilmiştir. HDL-c'ün düşüklüğü de bir risk faktörüdür. Diyetin kolesterol içeriği ile kardiyovasküler risk arasında doğrudan ilişki vardır. Kolesterol düşürücü tedavinin gerek koroner kalp hastalığı bulunanlarda, gerekse bulunmayanlarda ölüm ve koroner olay gelişimini azalttığı çok sayıda klinik araştırma ve meta-analizde ortaya konmuştur (45). Kolesterol yüksekliğinde veya kolesterol yüksekliğinin ön planda olduğu kombine hiperlipidemilerde statinler kullanılır. Kontrollü ileriye dönük çalışmalarda statinlerin koroner olayları, inmeyi ve ölümü azalttığı kesin olarak gösterilmiştir. Miyopati ve karaciğer enzimlerinde yükselme seyrek görülen yan etkilerdir (70). Çalışmamızda, 4 hasta grubu arasında Chi-Square testi ile yapılan değerlendirmede hiperlipidemi bakımından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.454$ ). Statin kullanımı konusunda da anlamlı fark ( $p = 0.768$ ) gözlenmedi. Toplam 13 olguda (%15.7) statin kullanım hikayesi mevcut olduğundan istatistiksel bilginin yetersiz olduğu düşünüldü.

Erişkinde STA  $\geq 140$  mmHg, DTA  $\geq 90$  mmHg bulunması HT olarak tanımlanır. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin 2004 yılında yaptığı çalışmada, ülke genelinde HT prevalansı % 31.8 bulunmuştur (1). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. MacMahon ve ark. tarafından yapılan ve 420000 kişinin uzun süreli izlendiği metaanalizde 105 mmHg üzeri DTA olanlarda CAD riski 4 kat yüksek bulunmuştur (14). STA'nın önemi ise MRFIT çalışmasında ortaya çıkmış, STA değerleri arttıkça CAD, inme ve ölüm oranları yükselmiştir (5). Framingham çalışmasına göre de; gerek sistolik, gerek diyastolik kan basıncı arttıkça her iki cinsiyette de CAD insidansı artmaktadır (13, 50).

Çalışmamızda, tek yönlü ANOVA parametrik testi sonucunda 4 hasta grubu arasında STA ortalaması bakımından anlamlı fark ( $p = 0.023$ ) gözlemlendi. Tukey HSD testine göre, tek damar hastalarıyla 3 damar hastalarının STA ortalaması karşılaştırıldığında  $p$  değeri 0.012 bulundu. Sonuç, HT ile CAD varlığı ve ciddiyeti ilişkisini doğrulamaktadır.

Antihipertansif ilaçlarla yapılan ilk çalışmalarda, DTA'da 5-6 mmHg, STA'da 10-14 mmHg düşmenin, 5 yıl içinde, koroner kalp hastalığı riskini %16 azalttığı gösterilmiştir.

$\beta$ -blokerler, 30 yıldan fazla bir zamandır, HT tedavisinde güvenle kullanılmakta olan ilk tercih ilaçlarıdır. Bu gruptaki ilaçların farmakodinamik özellikleri birbirinden farklı, kan basıncını düşürücü etkileri ise benzerdir.  $\beta$ -blokerler ile tedaviden en çok yararlanan hastalar, daha önce MI geçirmiş olanlardır. Bu nedenle, MI geçirmiş olan hipertansif yahut kan basıncı normal hastalarda, bir kontrendikasyon yoksa, bu ajanlar ilk tercih ilacı olmalıdır (27). MI nüksü ve anfi ölüm riskini azalttığı saptanmış olan  $\beta$ -bloker ajanlar, parsiyel agonist etkisi olmayanlardır (36, 70). Çalışmamızda, 4 hasta grubu arasında Chi-Square testi ile yapılan değerlendirmede  $\beta$ -bloker kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.322$ ). Toplam 13 olguda (%15.7) oral  $\beta$ -bloker kullanım hikayesi mevcut olduğundan istatistiksel bilginin yetersiz olduğu düşünüldü.

Kardiyovasküler hastalığı yahut diyabeti bulunan yüksek riskli hastalarda yapılan plasebo-kontrollü çalışmalarda ve bunların meta-analizlerinde, ACEi'nin kan basıncını düşürücü etkinin yanısıra, koroner kalp hastalığı ve majör kardiyovasküler olay riskinde %20-30 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir (55). HOPE çalışmasında da, bir ACEi olan Ramipril'in hipertansiyonlu ve hipertansiyonsuz, yüksek riskli fakat kalp yetersizliği bulunmayan hastalarda, kardiyovasküler olay riskini anlamlı derecede azalttığı görülmüştür (54). HOPE'un bir alt-grup çalışmasında (MICRO-HOPE), benzer kan basıncı düzeylerinde, ACEi'nin tip 2 diyabetli hastalarda açık nefropatiye ilerlemeyi anlamlı derecede yavaşlattığı ve kardiyovasküler olay riskini de yine anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (53, 70). Çalışmamızda, 4 hasta grubu arasında Chi-Square testi ile yapılan değerlendirmede ACEi kullanımı açısından 3 damar hastalarında anlamlı fark ( $p = 0.033$ ) saptandı. Ancak hastaların %85.5'inde ilaç kullanımı söz konusu olmadığından sonucun istatistiksel anlam taşımadığı düşünüldü.

CCB'nin antihipertansif etkisi, diuretikler yahut  $\beta$ -blokerlerinkine benzerdir. Plasebo-kontrollü büyük çalışmaların meta-analizleri, uzun etkili dihidropiridin türevi kalsiyum antagonistlerinin, izole sistolik hipertansiyonlu yaşlı hastalarda, majör kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler ölüm riskini %30-40 oranında azalttığını göstermiştir. Ancak, koroner kalp hastalığı, CHF ve total ölüm riskinde bir azalma tespit edilememiştir (32, 71). Koroner kalp hastalığı bulunan hastalarda yapılan, nispeten küçük çaplı çalışmalarda ise, kısa etkili dihidropiridin türevi (Nifedipine) CCB'nin mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle, HT tedavisinde kısa etkili CCB'nin kullanılmaması tavsiye edilmektedir (30, 31, 52). Dihidropiridin grubundan olmayan Verapamil (Fenilalkilamin grubu) ile MI hastalarında yapılan plasebo-kontrollü bir çalışmada, Verapamil'in reinfarktüs ve kardiyovasküler olay riskini azalttığı (21), Diltiazem (Benzotiyazepin grubu) ile yapılan bir diğer çalışmada da, bu ilacın MI ve kardiyovasküler ölümü önlemede diuretikler ve  $\beta$ -blokerler kadar etkili olduğu saptanmıştır (51, 70). Çalışmamızda, Chi-Square testi ile yapılan değerlendirmede CCB kullanımı açısından hasta grupları arasında sınırdaki fark saptandı ( $p= 0.05$ ). Tek ve 2 damar hastalarında CCB kullanımının yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak hastaların %94.6'sında ilaç kullanımı söz konusu olmadığından sonucun istatistiksel anlam taşımadığı düşünüldü.

AIIRB'nin antihipertansif etkisi, diğer antihipertansiflere benzer olup, yan etkileri daha azdır. Yakın zamanda tamamlanarak yayınlanmış olan plasebo kontrollü çalışmalar, AIIRB'nin, HT, DM ve nefropati bulunan hastalarda, kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olumlu etkilerinin bulunduğunu göstermiştir (RENAAL (63), IRMA-2 (62) ve IDNT (62) çalışmaları). Kısa zaman önce yayınlanmış olan LIFE çalışmasında ise, Losartan'ın, çalışmanın primer bileşik son noktası olan MI ve kardiyovasküler ölüm riskinde, Atenolol'a nispetle, %24 azalma sağladığı gözlenmiştir (69). Çalışmamızda, Chi-Square testi ile yapılan değerlendirmede AIIRB kullanımı açısından hasta grupları arasında sınırdaki fark saptandı ( $p =0.053$ ). Tek ve 2 damar hastalarında AIIRB kullanımının yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak hastaların %94.0'ünde ilaç kullanımı söz konusu olmadığından sonucun istatistiksel anlam taşımadığı düşünüldü.

DM, toplumsal prevalansı artma eğiliminde olan bir risk faktörüdür. Amerikan Diyabet Derneği'nin kriterlerine göre açlık kan şekerinin >126 mg/dl olması DM, 110-126 mg/dl olması ise bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanır (44, 61). Diyabetik olgularda ateroskleroz daha sık ve erken yaşta görülmektedir. CAD sıklığı diyabetik erkeklerde 2, kadınlarda 4 kat fazladır. Her ne kadar tip 2 diyabetik hastalarda hiperglisemi kontrolünün aterosklerotik vasküler komplikasyonları azaltabileceği henüz açık olarak gösterilememişse de, mikrovasküler hastalık ve diğer diyabetik komplikasyonlar üzerinde olumlu etkileri vardır (35). Diyabetik hastalarda uzun dönemde CAD riskinin azaltılması için mevcut risk faktörlerine müdahale gereklidir (70). Burgstahler ve ark tarafından yapılan çalışmada (128), DM'un MSCT bulgularına etkisi sorgulanmıştır. Neticede, DM hastalarında MSCT'nin duyarlık ve özgüllük değerinin iyi olduğu ve DM'un görüntü kalitesini etkilemediği ortaya konmuştur. Çalışmamızda, 4 hasta grubu arasında Chi-Square testi ile yapılan değerlendirmede DM bakımından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.314$ ). Toplam 17 olguda (%20.5) DM öyküsü mevcut olduğundan istatistiksel bilginin beklenen bağıntı için yetersiz olduğu düşünüldü. OAD kullanımı konusunda ise 3 damar hastalarına dair anlamlı fark ( $p = 0.035$ ) gözlemlendi. Ancak hastaların % 88.9'unda ilaç kullanımı söz konusu olmadığından sonucun istatistiksel anlam taşımadığı görüşüne varıldı.

En önemli risk faktörlerinden biri olan sigara kullanımı ülkemizdeki yaygınlığı nedeniyle büyük önem taşır. Sigara, kardiyovasküler hastalık riskini 2 kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğrusal olarak artar. Sigara içenlerde MI ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (4). Çevresel sigara dumanına maruz kalan bireylerde de (pasif sigara içicileri) kalp hastalığı riski artar. Sigara içimi; HDL-c düzeyini düşürür, LDL-c'ün oksidasyonunu ve trombosit agregasyonunu artırır, arter endoteli hasarına yol açar. Çalışmamızda, 4 hasta grubu arasında Chi-Square testi ile yapılan değerlendirmede sigara kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.215$ ). Toplam 42 olguda (%50.6) sigara kullanım hikayesi mevcut idi.

Obesite, toplumumuzda sıklığı giderek artan bir risk faktörü olup artık bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Karın içindeki yağ kitlesi yoğunluğuyla karakterli abdominal obesite kardiyovasküler riski özellikle artıran bir alt grubu oluşturur (70). Burgstahler ve ark. tarafından yapılan çalışmada (123), BMI'nin MSCT bulgularına etkisi sorgulanmıştır. Neticede, aşırı kilo ve obesitenin MSCT görüntü kalitesini etkilediği ancak tanısız doğruluğu zedelediği ortaya konmuştur. Çalışmamızda, tek yönlü ANOVA parametrik testi sonucunda 4 hasta grubu arasında BMI ortalaması bakımından anlamlı fark ( $p = 0.447$ ) gözlenmedi. Toplam 19 olguda (%23.7) obesite ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) mevcut olduğundan istatistiksel bilginin beklenen bağıntı için yetersiz olduğu düşünüldü.

Söz konusu risk faktörleri ateroskleroz gelişimi açısından önem arz etmekle birlikte, ACS şüphesi bulunan hastada miyokard iskemisi varlığını ve/veya şiddetini belirlemede yol gösterici değildir. Bu durumda, gerek semptomatik gerekse asemptomatik hastalarda risk yönetimi, ileri tetkik ve tedavi planının belirlenmesi ile prognoz tayininde kullanılacak kantitatif serum göstergelerine ihtiyaç duyulmuştur.

BNP, peptid yapıda bir nörohormondur. Bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra BNP ve NT-proBNP'ye parçalanır. Salınımından sorumlu başlıca uyarıcı, ventriküler sistolodiyastolik fonksiyonda bölgesel veya global bozulma neticesinde gelişen hacim ve basınç yüküdür. Bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazladır. Çeşitli çalışmalarda, plazma BNP düzeyinin, özellikle CHF ve ACS olmak üzere, kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisi ile prognozunun belirlenmesinde önemli yeri olduğu ortaya konmuştur (105). BNP (Breath Not Properly) çalışmasında, dispne nedeniyle acil bölüme başvuran 1586 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmanın başlıca bulgusu, CHF tanısında BNP ölçümünün klinik değerlendirmeye üstünlük sağladığı şeklindedir. PRİDE (N-terminal proBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department), ICON (International Collaboration of NT-proBNP) ve BASEL (B-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of breath Evaluation) çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Kotaska ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada (122), beyin natriüretik peptidlerin (BNP ve NT-proBNP) sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun saptanmasındaki yeri sorgulanmıştır. Farklı tipte kalp hastalığı bulunan 46 olgunun BNP ve NT-proBNP düzeyleri ölçülmüş ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Önceki çalışmalarda bildirildiği gibi, natriüretik peptid düzeyleri sol ventrikül disfonksiyonu ciddiyetiyle paralel şekilde artmıştır. Neticede, beyin natriüretik peptidlerin, ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu tanısında ümit vadeden göstergeler oldukları düşünülmüştür. Harrison ve ark. (68) dispne nedeniyle acil servise başvuran 325 hastayı ilk muayeneden sonraki 6 ay boyunca izlemiştir. Neticede, başvuru anındaki yüksek BNP düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. BNP değeri 230 pg/ml'den yüksek olan hastalarda CHF'ne bağlı rehospitalizasyon ve ölüm sıklığı 24 kat fazla bulunmuştur.

MI'den 2-4 gün sonra artan BNP düzeyleri kalbin yeniden biçimlenme (remodeling) süreciyle ilişkilidir ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişimi ve ölüm için güçlü bir göstergedir (50). Jernberg ve ark. tarafından yapılan araştırmada (67), göğüs ağrısı veya ACS düşündürülen diğer semptomlarla başvuran ve ST segment yükselmesi gözlenmeyen 775 hastanın eşzamanlı kan örneğinde NT-proBNP ölçülmüştür. MI veya diğer bir kardiyak neden tanımlanan hastalarda yüksek, nonkardiyak yahut sebebi bilinmeyen hastalarda ise düşük NT-proBNP düzeyleri saptanmıştır. Sonraki 40 aylık izlem sürecinde ölüm riskinin NT-proBNP yüksekliğiyle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Renate Schnabel ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada (104), koroner anjiyografi ile ana koroner arterinde %30'un üzerinde en az bir tıkanıklık saptanan 904 hasta değerlendirilmiştir (AtheroGene çalışması). Beklendiği gibi, kardiyovasküler olay gelişenlerde hs-CRP ve NT-proBNP bazal değerleri daha yüksek ve HDL-c düzeyleri daha düşük ölçülmüştür.

Son yıllara ait geniş çalışmaların (OPUS-TIMI-16, TACTICS-TIMI-18, FRISC-II, GUSTO-IV, PRISM) alt gruplarında Non-STEMI ACS ile başvuran hastalarda BNP'nin (NT-proBNP) prognostik değeri sorgulanmıştır. Her iki göstergenin de bağımsız şekilde kötü prognozu öngörebildiği saptanmış ancak tekrarlayan iskemik olaylar hakkında bilgi sağlamadığı vurgulanmıştır.

Mega ve ark. tarafından yapılan çalışmada (86), STEMI anındaki risk değerlendirmesinde BNP'nin rolü araştırılmıştır. STEMI'nün ilk 6 saati içinde başvurmuş olup ENTIRE-TIMI-23 çalışması dahilinde izlenen 438 hastadan fibrinoliz öncesi kan örneği alınmıştır. BNP düzeyleri yüksek (>80 pg/ml) bulunan hastalarda ileri yaşın yanısıra ağırlıklı olarak HT, angina pectoris ve CHF öyküsü ve ölüm riski dikkati çekmiştir. Söz konusu olgularda başvuru esnasında  $\beta$ -bloker ve ACEi kullanımına yatkınlık gözlenmiştir.

FRISC-II çalışmasında, NT-proBNP değerleri yüksek bulunan hastalarda erken invaziv yaklaşımın prognozu iyileştirdiği ortaya konmuştur. ACS hastalarında BNP'nin (NT-proBNP) rutin klinik kullanımı henüz kesinleşmemiştir. Ölçüm için ideal kan örneği alma zamanı halen tartışmalıdır. Terapötik yararlanım konusunda ise daha fazla çalışma gerekmektedir.

Pekçok çalışmada BNP'nin, cinsiyete ve yaşa göre değiştiği gösterilmiştir; kadınlarda ve yaşlılarda daha yüksek değerler bulunmuştur. Cinsiyet ilişkisinin metabolizma farkından kaynaklandığı; yaş bağıntısının ise mevcut tekniklerle saptanamayan muhtemel prelinik yapısal ve fonksiyonel miyokardiyal değişimleri yansıttığı düşünülmüştür (120).

Çalışmamızdaki erkek hastaların BNP değerleri 0.0 ile 693.2 pg/ml arasında değişiyordu, BNP ortalaması  $65.6 \pm 112.3$  pg/ml (ortanca değer 30.9 pg/ml) idi. Kadın hastaların ise BNP değerleri 0.0 ile 834.1 pg/ml arasında değişiyordu, BNP ortalaması  $113.5 \pm 196.9$  pg/ml (ortanca değer 39.0 pg/ml) bulundu. Sonuç, kadın hastalarda BNP yüksekliği beklentisini doğrular niteliktedir.

Burgstahler ve ark tarafından yapılan çalışmada (103), ileri yaşın MSCT bulgularına etkisi sorgulanmıştır. Neticede, ileri yaşın görüntü kalitesini etkilediği ancak tanısal doğruluğu zedelediği ortaya konmuştur. Çalışmamızda, Tek yönlü ANOVA parametrik testi sonucunda 4 hasta grubu arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı fark ( $p = 0.000$ ) gözlemlendi. Yaş için Tukey HSD testine göre normal koroner arterlere sahip olanlarla 3 damar hastaları karşılaştırıldığında  $p$  değeri 0.000 ve yanısıra tek damar hastalarıyla 3 damar hastalarının yaşları karşılaştırıldığında  $p$  değeri 0.022 saptandı.

Sonuç, ileri yaş ile CAD varlığı ve ciddiyeti ilişkisini doğrulamaktadır. Ayrıca, İstat programı dahilinde Dunn's Çoklu Karşılaştırmalar testine göre normal koroner arterlere sahip olanlarla 3 damar hastalarının BNP değerleri karşılaştırıldığında  $p < 0.01$  saptandığı dikkate alınırsa, ileri yaş ile BNP yüksekliği ilişkisine de işaret eder.

Natriüretik peptidler ile bunlara ait reseptörler, koroner aterosklerotik plaklarda bol miktarda bulunur. Bu nedenle BNP (NT-proBNP) düzeyleri anjiyografik CAD yerleşimi, ciddiyeti ve yaygınlığıyla ilişkilidir (107).

Kim ve ark. tarafından yürütülen çalışmada (121), normal sistolik fonksiyona sahip 159 hastada, egzersiz esnasında plazma BNP düzeylerindeki değişimler ile CAD varlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişki sorgulanmıştır. Hastalar, kontrol grubu ( $< 50\%$  koroner arter darlığı bulunanlardan oluşuyor) veya CAD grubu ( $\geq 50\%$  darlık yahut daha büyük koroner arter lezyonu bulunanlardan oluşuyor) şeklinde sınıflanmıştır. Ayrıca, CAD grubu tek-damar ve çok-damar hastalığı altgruplarına ayrılmıştır. Kontrol ve CAD gruplarının egzersiz öncesi ve sonrası BNP düzeyleri karşılaştırılmış; neticede CAD grubunun BNP düzeyleri belirgin oranda yüksek bulunmuştur (sırasıyla,  $p = 0.000$ ;  $p = 0.002$ ). Altgrup analizi, BNP düzeylerinin hasta damar sayısı ile doğru orantılı olduğunu göstermiş ancak istatistiksel anlamlılık sadece kontrol ve çok-damar hastalığı altgrupları arasında saptanmıştır. Egzersiz testi sırasında BNP değerlerinde görülen yükselmenin, pozitron emisyon tomografisi ile belirlenen iskemik alan genişliği ile orantılı olduğu iddia edilmiştir. Ancak eşik değerleri netlik kazanmamış olup tedavi sonuçları tartışmaya açıktır (120). Sahinarslan ve ark. tarafından yapılan çalışmada (102), kararlı angina pectoris nedeniyle başvuran 62 hasta prospektif olarak incelenmiştir. Koroner anjiyografi ile değerlendirilen lezyonların ciddiyetine göre normal koroner arterler veya herhangi bir koroner arterde  $50\%$ 'den az oranda tıkanıklık bulunan hastalar grup I olarak tanımlanmış, diğerleri grup II'de yer almıştır. BNP, grup II'de, grup I'e oranla, belirgin şekilde yüksek bulunmuştur ( $p = 0.007$ ).

Kragelund ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada (107), NT-proBNP'nin koroner aterosklerotik lezyonları saptamadaki tanısal gücü sorgulanmıştır. CAD düşündürülen semptom veya bulgular nedeniyle tanısal anjiyografiye yönlendirilen 1034 hasta incelenmiş ve NT-proBNP'nin klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız şekilde koroner hastalığı öngördüğü saptanmıştır ( $p = 0.001$ ). Yine Kragelund ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, (101) koroner kalp hastalığına dair semptom (kararlı angina pectoris) veya bulgular nedeniyle anjiyografiye yönlendirilen 1034 hastanın bazal kan örneklerinde NT-proBNP ölçülmüş ve ortalama 9 yıllık izlem sonrası tüm-nedenlere bağlı ölüm oranı belirlenmiştir. İzlem sürecinde 288 hasta kaybedilmiştir; ortalama NT-proBNP düzeyi sağ kalan hastalarda, kaybedilenlere oranla, oldukça düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Sadanandan ve ark. tarafından yayınlanan araştırmanın çalışma grubu (85), TACTICS-TIMI-18 çalışmasında USAP/NSTEMI tanımlanmış olgulardan seçilmiştir. BNP düzeylerinin  $\leq 80$  veya  $> 80$  pg/ml oluşuna göre 2 grup oluşturularak hastaların klinik ve anjiyografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Neticede, USAP/NSTEMI hastalarında BNP yüksekliği; stenoz derecesi, tutulan arterde yavaş akım ve ayrıca, sorumlu lezyonun LAD ve daha proksimal yerleşimi ile ilişkili bulunmuştur. Navarro Estrada ve ark. tarafından yapılan çalışmada (119), NSTEMI hastalarında NT-proBNP ile sol ventrikül disfonksiyonu ve kötü prognoz ilişkilendirilmiş ancak, patofizyolojik mekanizma yeterince açıklanamamıştır. Prospektif ve çokmerkezli bu çalışmaya NSTEMI nedeniyle başvuran 585 hasta alınmıştır; başvuruyu izleyen 3 saatlik sürede hastaların NT-proBNP ve cTnI değerleri ölçülmüştür. NT-proBNP düzeylerinin, sol ventrikül fonksiyonuyla ters orantılı seyrettiği ve CAD yaygınlığı ile direkt bağıntılı olduğu saptanmıştır. Bu ilişki normal sol ventrikül fonksiyonuna sahip hastalar açısından da değişmemiştir. Pozitif cTnI ve ortanca-üzeri NT-proBNP düzeylerinin, diğer göstergelerden bağımsız şekilde, kompleks koroner lezyonları öngörebildiği iddia edilmiştir.

Çalışmamızda, semptom (kararlı angina pectoris) varlığına dair hasta grupları arasında anlamlı fark ( $p = 0.017$ ) gözlemlendi, 3 damar hasta grubunda oranın yüksekliği dikkati çekti. Yanısıra, Kruskal-Wallis nonparametrik testi sonucunda 4 hasta grubu arasında BNP median değerleri bakımından anlamlı fark kaydedildi ( $p = 0.0035$ ).

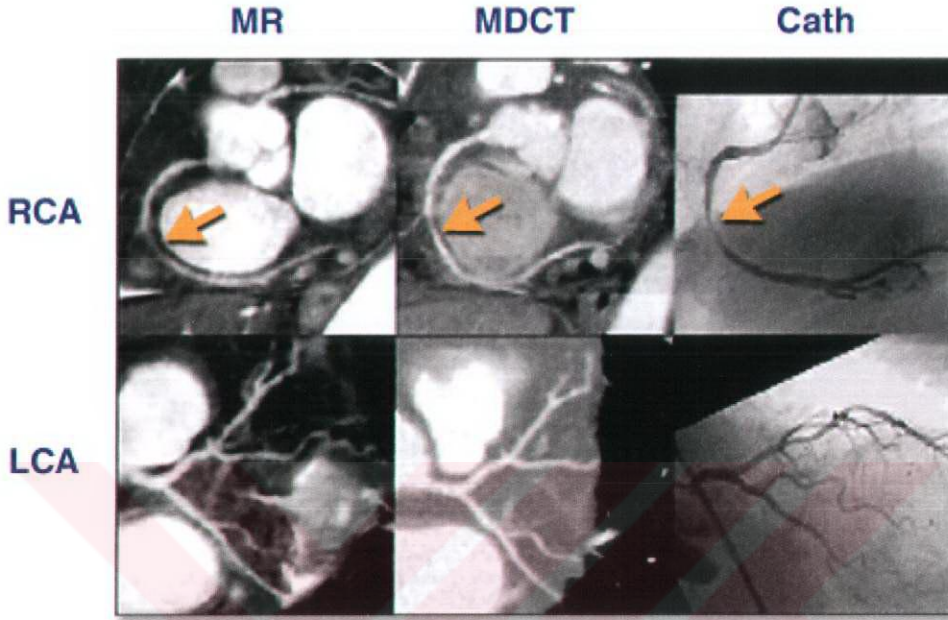
İnstat programı dahilinde Dunn's Çoklu Karşılaştırmalar testine göre normal koroner arterlere sahip olanlarla 3 damar hastalarının BNP değerleri karşılaştırıldığında  $p < 0.01$  saptandığı da dikkate alınırsa sonuç, semptom tanımlayan hastalarda BNP düzeylerinin CAD varlığı ve ciddiyetiyle uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

İnflamasyon, ateroskleroz ve plak oluşumu etyopatogenezinde önemli rol oynar. ACS'un yarıya yakını kararsız plak rüptürünü takiben trombüs oluşumu sonucunda gelişir. Bu kararsız plakların özelliği iltihap hücrelerindeki (makrofaj ve T-lenfositler) artıştır. CRP'nin (hsCRP) serum düzeyi aterosklerotik plaklardaki inflamasyon oranını yansıtabilir ve böylece plak instabilitesinin dolaylı bir göstergesi olabilir. Bu nedenle de CRP (hsCRP) plak rüptürü gelişimini öngörü değeri taşır (75). Prospektif çalışmalar, hsCRP ölçümlerinin ACS riskinin saptanmasında kullanılabileceğini göstermiştir. Yanısıra, hsCRP yüksekliğinin CAD varlığı ve ciddiyetiyle uyumlu olduğunu iddia eden yayınlar da mevcuttur (99, 100, 118, 127). Çalışmamızda, Kruskal-Wallis nonparametrik testi sonucunda 4 hasta grubu arasında hsCRP median değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.305$ ). CAD bulunan 3 hasta grubunun genelinde koroner arter tıkanıklık oranı düşük riskli olduğundan, beklenen korelasyonun sağlanamadığı düşünüldü.

Noninvazif ve duyarlı bir görüntüleme yöntemi özelliğindeki MSCT, yakın zamanda kullanıma girmiştir. Söz konusu teknik, koroner kalsifikasyonu göstermenin yanısıra kardiyak olay öncesi, koroner aterosklerotik hastalığı önceden saptayabilme potansiyeline sahiptir.

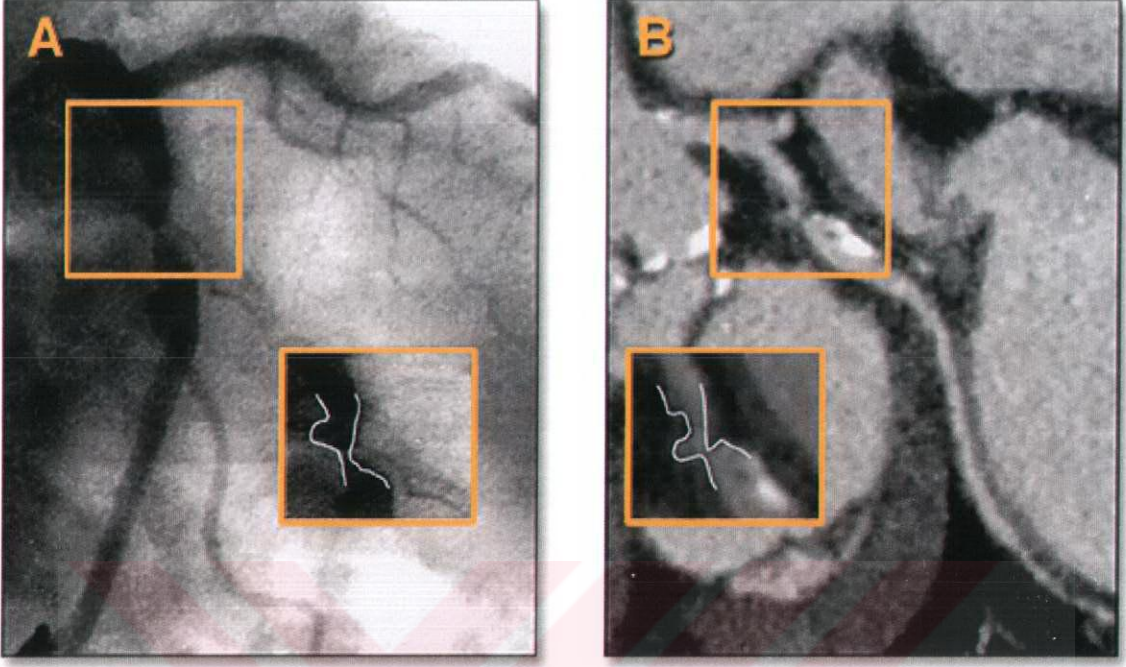
CAD şüphesi bulunanlarda konvansiyonel koroner anjiyografi bulgularıyla MSCT sonuçlarının doğruluğunu karşılaştıran pek çok çalışma mevcuttur (83, 84, 92, 95, 96, 97, 98, 117, 126).

## MR, MDCT, and Conventional Angiographic Images of the Proximal Coronary Arteries



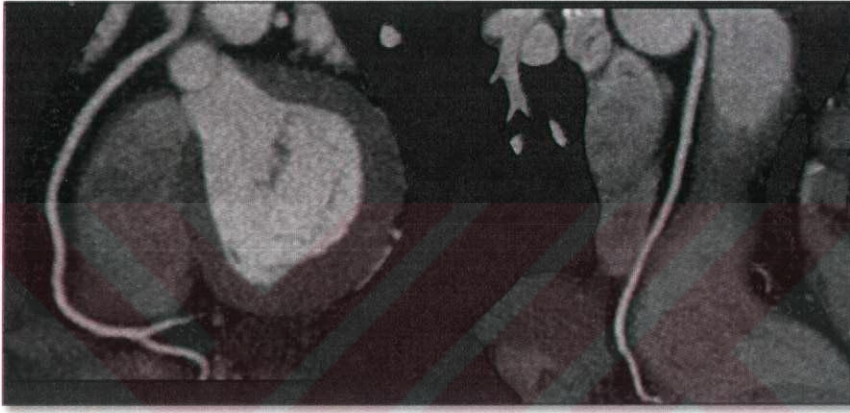
Şekil: 2 Sağ (RCA) (üstte) ve sol koroner arter (LAD) (altta) yapılarının Manyetik Rezonans (MR) (solda), Çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi (MSCT) (ortada) ve Kantitatif Koroner Anjiyografi (QCA) (sağda) ile karşılaştırmalı görüntüleri. RCA ortasındaki tıkanıklık oranı (oklarla gösterilmiş) MR ile %40, MSCT ile %58 ve QCA ile %86 şeklinde belirlenmiş. LCA normal olarak değerlendirilmiş.

Önceki teknolojik kuşağın ürünü olan 16 kesitli MSCT'de kalsiyum nedenli 'blooming artefakt', solunum artefaktları, arterlerin distal kesimi ve dallarının küçüklüğü nedeniyle yöntemin doğruluk oranı azalmaktaysa da (94), son dönemde geliştirilen yüksek temporal ve uzaysal çözünürlüğe sahip 64 kesitli MSCT'de söz konusu sakıncalar büyük ölçüde aşılmıştır (92, 93, 114, 115, 116).

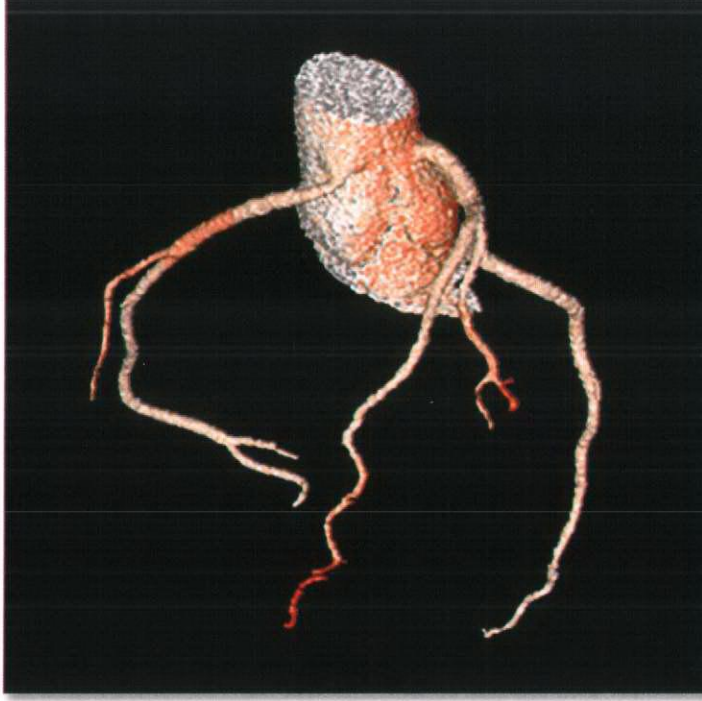


Şekil: 3 Leber ve ark. tarafından 64 kesitli MSCT ile Kantitatif Koroner Anjiyografi (QCA) karşılaştırılmış. Her iki görüntü de sol sirkumfleks arterde ileri-derecede tıkanıklığın yeri ve oranını yansıtmaktadır. (A) Sol koroner arter (sağ ön oblik pozisyon) Kantitatif Koroner Anjiyografi görüntüsü (B) Sol sirkumfleks arter 64 kesitli MSCT görüntüsü.

Günümüzde MSCT'nin ciddi CAD'nı belirlemedeki duyarlılığı, özgüllüğü ve negatif tahmin değeri %90'ın üzerindedir. Ancak tekniğin pozitif tahmin değeri kalsiyumun yol açtığı yanlış-pozitif sonuçlar nedeniyle halen tatminkar değildir (125). Bu nedenle de hastaya yapılacak girişim kararında henüz referans olarak kullanılmamakla birlikte yüksek negatif tahmin değeri sayesinde gereksiz tanısal invazif girişimlerden kaçınılmasını sağladığı da gözardı edilemez (82, 91, 95, 111, 113).



Şekil: 4 Koroner arterlerden birine ait görüntü. Damar boyunca ciddi ateroskleroz söz konusu değil. İlgili obje (bu vakada, bir koroner arter), özel yapılandırma teknikleri sayesinde tek bir planda gösterilmiş. Bu teknik tüm damarın tek bir görüntüde izlenmesi ve gösterilmesini sağlar. Bunu gerçekleştirmek için, çevreleyen yapılar genellikle tahrip edilir.



Şekil: 5 Bu görüntüde, koroner ağaç farklı bir uygulama ile kalbin geri kalanından ayrıştırılmış. RCA solda bulunuyor ve önden bir dal veriyor. Sol ana damar sağda yer alıyor ve sol ön inen (LAD; ortada) ve sol sirkumfleks (LCx; sağda) dallarına ayrılıyor.

Ayrıca Schuijf ve ark. tarafından yapılan araştırmada (112), cinsiyet ile HT, DM, hiperlipidemi ve obesite gibi risk faktörlerinin MSCT bulgularına etkisi sorgulanmıştır. Neticede, cinsiyet ve risk faktörlerinden bağımsız olarak MSCT'nin tanısal doğruluğu ortaya konmuştur.

Kalsiyum varlığı, ateroskleroz varlığının bir göstergesidir ve koroner kalsiyum yaygınlığı aterosklerotik plak yükü ile uyumludur. Kalsifiye lezyonun tanımlanması için Agatston tarafından önerilen skorlama sisteminde  $\geq 1 \text{ mm}^2$  alan eşiği ile  $>130 \text{ HU}$  yoğunluk eşiği kullanılmıştır. Agatston skoru, her kalsifiye lezyon alanının en yüksek plak yoğunluğuyla çarpımı şeklinde hesaplanmıştır (12).



Çalışmamızda, Kruskal-Wallis nonparametrik testi sonucunda 4 hasta grubu arasında CaS median değerleri bakımından anlamlı fark bulundu ( $p < 0.0001$ ). İstatistik programı dahilinde Dunn's Çoklu Karşılaştırmalar testine göre normal koroner arterlere sahip olanlarla 2 damar hastalarının kalsiyum skoru karşılaştırıldığında  $p < 0.001$ , normal koroner arterlere sahip olanlarla 3 damar hastalarınınki karşılaştırıldığında  $p < 0.001$  ve yanısıra tek damar hastalarıyla 3 damar hastaları karşılaştırıldığında  $p < 0.001$  bulundu. CAD bulunanların 38'inde (%71.6) total CaS sıfırın üzerinde, 15'inde (%28.3) sıfır olarak ölçüldü; koroner arterleri normal olanların ise 3'ünde (%9.3) söz konusu skor sıfırın üzerinde, 29'unda (%90.6) sıfırdı. Sonuç, CaS yüksekliğinin CAD varlığı ve ciddiyetiyle uyumlu olduğu tezini doğrulamaktadır. Ancak koroner arterleri normal olarak değerlendirilen bazı hastalarda değerlerin sıfırın üzerinde ölçülmesi, total CaS'nun CAD varlığının bağımsız bir göstergesi olamayacağına işaret eder (124). Halen tartışmalı olmakla birlikte, uzun vadeli çalışmalarda yüksek Agatston skorunun, özellikle asemptomatik, orta-yüksek riskli hastalarda kardiyak hadise olasılığını öngörebildiği iddia edilmiştir (43, 49, 60, 74, 108). Ancak, plak içi kalsiyum varlığı henüz plak hassasiyetinin bir göstergesi sayılmamaktadır. Dahası, negatif kalsiyum skoru, damar içi aterosklerotik lezyon varlığı ihtimalini azaltmakla birlikte, hassas plaklar da dahil söz konusu lezyonların yokluğunu garanti etmez (26).

Son dönemdeki bazı çalışmalarda, miyokard iskemisi dahil, pekçok mekanizmanın natriüretik peptid salınımına katkıda bulunabileceği iddia edilmiştir (107). Patofizyolojinin, miyokard iskemisi nedeniyle artan duvar gerilimi neticesinde gelişen sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu olduğuna inanılır. Bazı deneysel çalışmaların verileri ise, ventrikül duvar geriliminden bağımsız şekilde miyokard iskemisine cevaben kardiyomiyositlerden direkt salınımına işaret eder. Ayrıca, BNP'nin koroner girişim esnasında balon şişirilmesiyle tetiklenen geçici miyokard iskemisi sonrasında da arttığı gösterilmiştir. Son çalışmalarda, kararlı angina pectoris tanımlayan hastalarda BNP (NT-proBNP) serum düzeylerinin CAD yaygınlığı ve tetiklenebilir miyokard iskemisi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (107).

Çalışmamızda da, BNP düzeyleri ile MSCT bulguları arasındaki ilişkiden yola çıkarak, asemptomatik veya kararlı angina pectoris tanımlayan hastalarda MSCT'nin CAD tanısındaki yeri ve iskemik/noniskemik durumlarda BNP salınım mekanizmasının sorgulanması amaçlandı. Kruskal-Wallis nonparametrik testi sonucunda 4 hasta grubu arasında BNP median değerleri bakımından anlamlı fark gözlemlendi ( $p= 0.0035$ ). İstatistik programı dahilinde Dunn's Çoklu Karşılaştırmalar testine göre normal koroner arterlere sahip olanlarla 3 damar hastalarının BNP değerleri karşılaştırıldığında  $p < 0.01$  saptandı. Sonuç, iskemi yaratacak düzeyde CAD zemininde gerçekleştiği iddia edilen BNP salınım mekanizması ile uyumlu bulundu. Ancak, subklinik düzeyde CAD ile BNP salınımı arasında bir ilişki gösterilemedi. CAD bulunan 3 hasta grubunun genelinde koroner arter tıkanıklık oranının düşük riskli ( $< \%50$ ) olmasının istatistiksel değerlendirmeyi olumsuz etkilediği düşünüldü. Söz konusu tezin doğrulanabilmesi için daha fazla sayıda geniş, prospektif, randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.



# ÖZET

Kalp ve damar hastalıkları, günümüzde, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen mortalite (ölüm) ve morbidite (işgörmezlik) nedenlerindedir (1). Hastalığın gelişmesinde başlangıç noktasını ateroskleroz oluşturur. Aterosklerozun; kalp-damar sisteminde hastalık oluşturan genetik, biyolojik ve kişisel risk faktörleri zemininde gelişen endotel hasarıyla ilişkisi bilinmektedir. Ancak söz konusu risk faktörleri, ACS şüphesi bulunan hastada miyokard iskemisi varlığını ve/veya şiddetini belirlemede yol gösterici değildir. Bu durumda, gerek semptomatik gerekse asemptomatik hastalarda risk yönetimi, ileri tetkik ve tedavi planının belirlenmesi ile prognoz tayininde kullanılabilecek kantitatif serum göstergelerine ihtiyaç duyulmuştur.

BNP, hacim ve basınç yüküne yanıt olarak kardiyak ventriküllerden salgılanan peptid yapıda bir nörohormondur. Bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazladır. Son yıllardaki çalışmalarda plazmada ölçülen BNP düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarda, özellikle de CHF ve ACS'un tanı ve tedavisinde önemli bir yeri olduğu ortaya konmuştur (105). Bunun yanısıra, BNP düzeyleri ile CAD varlığı ve ciddiyeti arasındaki yakın ilişkiye de dikkat çekilmiştir (102, 107, 119, 121).

MSCT, kalp-damar sistemine yönelik yeni geliştirilmiş noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Koroner kalsifikasyonu göstermenin yanısıra kardiyak olay öncesi, koroner aterosklerotik hastalığı önceden saptayabilme potansiyeline sahiptir. Günümüzde MSCT'nin ciddi CAD'nı belirlemedeki duyarlılığı, özgüllüğü ve negatif tahmin değeri %90'ın üzerindedir.

Çalışmamızda, asemptomatik veya kararlı angina pectoris tanımlayan hastalarda, BNP düzeyi ile MSCT bulguları karşılaştırılarak, MSCT'nin CAD tanısındaki yeri ve iskemik/noniskemik durumlarda BNP salınım mekanizmasının sorgulanması amaçlandı. Bunun yanısıra, yüksek-sensitiviteli C-Reaktif Protein (hs-CRP) düzeyleri dikkate alınarak CAD'daki inflamatuvar cevap değerlendirildi.

Çalışmaya 01.09.2006 - 31.12.2006 tarihleri arasında, Sonomed Görüntüleme Merkezi'ne kendiliğinden veya sorumlu doktorun önerisiyle, ardışık olarak başvuran toplam 85 hasta dahil edildi.

Variyansları homojen olan tüm sayısal veriler (yaş, boy, vücut ağırlığı, BMI, STA, DTA, Nds, LVEF, ISEDT, ISEST, PVMD, RPAD ve LPAD), 4 hasta grubu (normal koroner arterler, tek damar tutulumu, 2 damar tutulumu ve 3 damar tutulumu) arasında parametrik test niteliğindeki tek yönlü ANOVA ile test edildi.

Tek yönlü ANOVA parametrik testi sonucunda yaş, STA ve PVMD verilerine dair 4 hasta grubu arasında anlamlı fark bulundu. P değerleri sırasıyla 0.000, 0.023 ve 0.025 idi.

Tukey HSD testine göre, normal koroner arterlere sahip olanlarla 3 damar hastalarının yaş ortalaması karşılaştırıldığında p değeri 0.000 ve yanısıra tek damar hastalarıyla 3 damar hastalarınınki karşılaştırıldığında p değeri 0.022 saptandı. Sonuç, ileri yaş ile CAD varlığı ve ciddiyeti ilişkisini doğrular niteliktedir.

Tukey HSD testine göre, tek damar hastalarıyla 3 damar hastalarının STA ortalaması karşılaştırıldığında p değeri 0.012 bulundu. Sonuç, HT ile CAD varlığı ve ciddiyeti ilişkisini doğrulamaktadır.

Tukey HSD testine göre, tek damar hastalarıyla 2 damar hastalarının PVMD ortalaması karşılaştırıldığında ise p değeri 0.034 saptandı. Diğer veriler bakımından anlamlı fark kaydedilmedi.

Variyansları homojen olmayan BNP, hsCRP, LSEDT, LSEST ve CaS verileri nonparametrik test niteliğindeki Kruskal-Wallis ile test edildi. Kruskal-Wallis nonparametrik testi sonucunda 4 hasta grubu arasında BNP ( $p = 0.0035$ ) ve CaS ( $p < 0.0001$ ) median değerleri bakımından anlamlı fark bulundu. Diğer verilere dair anlamlı fark kaydedilmedi.

İnstat programı dahilinde Dunn's Çoklu Karşılaştırmalar testine göre normal koroner arterlere sahip olanlarla 2 damar hastalarının kalsiyum skoru karşılaştırıldığında  $p < 0.001$ , normal koroner arterlere sahip olanlarla 3 damar hastalarınınki karşılaştırıldığında  $p < 0.001$  ve yanısıra tek damar hastalarıyla 3 damar hastaları karşılaştırıldığında  $p < 0.001$  bulundu. CAD bulunanların 38'inde (%71.6) total CaS sıfırın üzerinde, 15'inde (%28.3) sıfır olarak ölçüldü; koroner arterleri normal olanların ise 3'ünde (%9.3) söz konusu skor sıfırın üzerinde, 29'unda (%90.6) sıfırdı. Sonuç, CaS yükseklinin CAD varlığı ve ciddiyetiyle uyumlu olduğu tezini doğrulamaktadır. Ancak koroner arterleri normal olarak değerlendirilen bazı hastalarda değerlerin sıfırın üzerinde ölçülmesi, total CaS'nun CAD varlığının bağımsız bir göstergesi olamayacağına işaret eder (124).

Kategorik veriler 4 hasta grubu arasında Chi-Square testi ile değerlendirildi.

ACEi kullanımı açısından 3 damar hastalarında anlamlı fark ( $p = 0.033$ ) saptandı. Ancak hastaların %85.5'inde ilaç kullanımı söz konusu olmadığından sonucun istatistiksel anlam taşımadığı düşünüldü.

CCB kullanımı bakımından hasta grupları arasında sınırda fark saptandı ( $p = 0.05$ ). Tek ve 2 damar hastalarında CCB kullanımının yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak hastaların %94.6'sında ilaç kullanımı söz konusu olmadığından sonucun istatistiksel anlam taşımadığı düşünüldü.

AIIRB kullanımı açısından hasta grupları arasında sınırda fark saptandı ( $p = 0.053$ ). Tek ve 2 damar hastalarında AIIRB kullanımının yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak hastaların %94.0'ünde ilaç kullanımı söz konusu olmadığından sonucun istatistiksel anlam taşımadığı düşünüldü.

OAD kullanımı konusunda ise 3 damar hastalarına dair anlamlı fark ( $p = 0.035$ ) gözlemlendi. Ancak hastaların % 88.9'unda ilaç kullanımı söz konusu olmadığından sonucun istatistiksel anlam taşımadığı görüşüne varıldı. Diğer veriler bakımından anlamlı fark kaydedilmedi.

Natriüretik peptidler ile bunlara ait reseptörler, koroner aterosklerotik plaklarda bol miktarda bulunur. Bu nedenle BNP (NT-proBNP) düzeyleri anjiyografik CAD yerleşimi, ciddiyeti ve yaygınlığıyla ilişkilidir (107).

Son dönemdeki bazı çalışmalarda, miyokard iskemisi dahil, pekçok mekanizmanın natriüretik peptid salınımına katkıda bulunabileceği iddia edilmiştir (107). Patofizyolojinin, miyokard iskemisi nedeniyle artan duvar gerilimi neticesinde gelişen sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu olduğuna inanılır. Bazı deneysel çalışmaların verileri ise, ventrikül duvar geriliminden bağımsız şekilde miyokard iskemisine cevaben kardiyomiyositlerden direkt salınımına işaret eder. Ayrıca, BNP'nin koroner girişim esnasında balon şişirilmesiyle tetiklenen geçici miyokard iskemisi sonrasında da arttığı gösterilmiştir. Son çalışmalarda, kararlı angina pectoris tanımlayan hastalarda BNP (NT-proBNP) serum düzeylerinin CAD yaygınlığı ve tetiklenebilir miyokard iskemisi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (107).

Çalışmamızda da, BNP düzeyleri ile MSCT bulguları arasındaki ilişkiden yola çıkarak, asemptomatik veya kararlı angina pectoris tanımlayan hastalarda MSCT'nin CAD tanısındaki yeri ve iskemik / noniskemik durumlarda BNP salınım mekanizmasının sorgulanması amaçlandı. Semptom (kararlı angina pectoris) varlığına dair hasta grupları arasında anlamlı fark ( $p = 0.017$ ) gözlemlendi, 3 damar hasta grubunda oranın yüksekliği dikkati çekti. Yanısıra, Kruskal-Wallis nonparametrik testi sonucunda 4 hasta grubu arasında BNP median değerleri bakımından anlamlı fark kaydedildi ( $p = 0.0035$ ). İstatistik programı dahilinde Dunn's Çoklu Karşılaştırmalar testine göre normal koroner arterlere sahip olanlarla 3 damar hastalarının BNP değerleri karşılaştırıldığında  $p < 0.01$  saptandı; diğer gruplar arasında ise anlamlı ilişki gözlemlenmedi.

Sonuç, iskemi yaratacak düzeyde CAD zemininde gerçekleştiği iddia edilen BNP salınım mekanizması ile uyumlu bulundu. Ancak, subklinik düzeyde CAD ile BNP salınımı arasında bir ilişki gösterilemedi. CAD bulunan 3 hasta grubunun genelinde koroner arter tıkanıklık oranının düşük riskli ( $< 50\%$ ) olmasının istatistiksel değerlendirmeyi olumsuz etkilediği düşünüldü. Söz konusu tezin doğrulanabilmesi için daha fazla sayıda geniş, prospektif, randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

# KAYNAKLAR

1. Türk Kardiyoloji Derneği, Ulusal kalp sağlığı politikası ana ilkeleri
2. Braunwald, Zipes, Libby. Heart Disease 6th edition, A textbook of cardiovascular medicine
3. Braunwald E, Sarnoff SJ, Case RB et al. Hemodynamic determinants of coronary flow: Effect of changes in aortic pressure and cardiac output on the relationship between myocardial oxygen consumption and coronary blood flow. Am J Physiol, 1958; 192: 157
4. Wilhemsson C, Elmfeldt D et al. Smoking and myocardial infarction. Lancet, 1975; : 415-19
5. Multiple Risk Factor Intervention Trial group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality results. JAMA, 1982; 248: 1465-77
6. Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. Circulation, 1984; 70: 917-922
7. Johnson PC. Autoregulation of blood flow. Circ Res, 1986; 59: 483-495
8. Sparks HV Jr, Bardenheuer H. Regulation of adenosine formation by the heart. Circ Res, 1986; 58: 193-201
9. Hoffman JI. Transmural myocardial perfusion. Prog Cardiovasc Dis, 1987; 29: 429-464
10. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. J Clin Invest, 1989; 83: 1946-1952
11. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM et al. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. Am J Epidemiol, 1989; 130: 469-80
12. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol, 1990; 15: 827-32
13. Levy D, Wilson P W, Anderson K et al. Stratifying the patient at risk from coronary disease: New insights from the Framingham study. Am Heart J, 1990; 119: 712-7
14. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. 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: 765-74

15. Chilian WM. Microvascular pressures and resistances in the left ventricular subepicardium and subendocardium. *Circ Res*, 1991; 69: 561-570
16. Broten TP, Romson JL, Fullerton DA et al. Synergistic action of myocardial oxygen and carbon dioxide in controlling coronary blood flow. *Circ Res*, 1991; 68: 531-542
17. Dube GP, Bemis KG, Greenfield JC Jr. Distinction between metabolic and myogenic mechanisms of coronary hyperemic response to brief diastolic occlusion. *Circ Res*, 1991; 68: 1313-1321
18. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction: a prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med*, 1992; 117: 1003-9
19. Shannon RP, Komamura K, Shen YT et al. Impaired regional subendocardial coronary flow reserve in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *Am J Physiol*, 1993; 265: H801-H809
20. De Bruyne B, Bronzwaer JG, Heyndrickx GR et al. Comparative effects of ischemia and hypoxemia on left ventricular systolic and diastolic function in humans. *Circulation*, 1993; 88: 461-471
21. Jespersen CM, Hansen JF for the Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on reinfarction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension included in the Danish Verapamil Infarction Trial II (DAVIT II). The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *J Hum Hypertens*, 1994; 8: 85-8
22. Davis M, Espiner E, Richards G et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet*, 1994; 343: 440-4
23. Rossen JD, Oskarsson H, Minor RL Jr et al. Effect of adenosine antagonism on metabolically mediated coronary vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23: 1421-1426
24. Pate RR, Pratt M, Blair SN et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*, 1995; 273: 402-7
25. Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS Jr. Exercise intensity and longevity in man: the Harvard Alumni Health Study. *JAMA*, 1995; 273: 1179-84
26. Wexler L, Brundage B, Crouse J et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association writing group. *Circulation* 1996; 94: 1175-92
27. Frishman WH. Postinfarction survival: role of b-adrenergic blockade. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia, Pa: Lippincott Raven, 1996; 1205-14
28. Headrick JP, Emerson CS, Berr SS et al. Interstitial adenosine and cellular metabolism during beta-adrenergic stimulation of the in situ rabbit heart. *Cardiovasc Res*, 1996; 31: 699-710

29. Kannel WP. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*, 1996; 275: 1571-76
30. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organization and the International Society of Hypertension. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertens*, 1997; 15: 105-15
31. Psaty B, Smith N, Siscovick D et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systemic review and a meta-analysis. *JAMA*, 1997; 277: 739-45
32. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly (SYST-EUR). *Lancet*, 1997; 350: 757-64
33. Selwyn AP, Kinlay S, Creager M et al. Cell dysfunction in atherosclerosis and the ischemic manifestations of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1997; 79: 17-23
34. Ridger PM. Fibrinolytic and inflammatory markers for arterial occlusion: The evolving epidemiology of thrombosis and hemostasis. *Thromb Haemost*, 1997; 78: 53-59
35. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998; 352: 837-53
36. Gottlieb SS, MacCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998; 339: 489-97
37. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG et al. Plasma N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 1998; 97: 1921-9
38. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am Heart J*, 1998; 135: 21-8
39. Feigl EO. Neural control of coronary blood flow. *J Vasc Res*, 1998; 35: 85-92
40. Minamino T, Kitakaze M, Matsumura Y et al. Impact of coronary risk factors on contribution of nitric oxide and adenosine to metabolic coronary vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1274-1279
41. Hulley S, Grady S, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, 1998; 280: 605-13
42. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 1998; 97: 1837-1847

43. Detrano RC, Wong ND, Doherty TM et al. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults. *Circulation*, 1999; 99: 2633-8
44. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1999; 22(suppl I): S5-19
45. LaRosa JC, Hle J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1999; 282: 2340-6
46. Duncker DJ, Traverse JH, Ishibashi Y et al. Effect of NO on transmural distribution of blood flow in hypertrophied left ventricle during exercise. *Am J Physiol*, 1999; 276: H1305-H1312
47. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ*, 1999; 318: 1460-7
48. LaRosa JC, Hle J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1999; 282: 2340-6
49. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 1253-60
50. Türk Kardiyoloji Derneği, Ulusal hipertansiyon tedavi ve takip kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2000; 28: 335-97
51. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*, 2000; 356: 359-65
52. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*, 2000; 356: 1949-56
53. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Study. *Lancet*, 2000; 355: 253-9
54. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk population. *N Engl J Med*. 2000; 342: 145-53
55. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*, 2000; 356: 1955-64
56. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2000; 86: 1036-40

57. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Eng J Med*, 2000; 343: 522-9
58. National task force on obesity. Owerweight, obesity and health risk. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 898-904
59. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from the Framingham study. *Am Heart J*, 2000; 139: 272-281
60. Raggi P, Cooil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J*, 2001; 141: 375-82
61. Baron AD. Impaired glucose tolerance as a disease. *Am J Cardiol*, 2001; 88 (S): 16-19
62. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001; 345: 870-78
63. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001; 345: 861-947
64. Knez A, Becker CR, Leber A et al. Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses. *Am J Cardiol*, 2001; 88: 1191-4
65. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J*, 2001; 142: 725-32
66. Executive summary of the 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). *JAMA*, 2001; 285: 2486
67. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P et al. N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and Non-ST segment elevation. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 437-445
68. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P et al. B-type Natriuretic Peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med*, 2002; 39: 131-8
69. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002; 359: 995-1003
70. Türk Kardiyoloji Derneği, Koroner kalp hastalığı korunma ve tedavi kılavuzu, 2002
71. Opie LH, Scholl R. Evidence-based evaluation of calcium channel blockers for hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 315-22
72. Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA et al. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. *Circulation*, 2002; 106: 2051-4

73. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2002; 30: 8-15
74. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low-to intermediate-risk adults. *Circulation*, 2003; 107: 2571-6
75. Abliz HC, Meinders AE. Atherosclerosis and inflammation: the role of C-reactive protein. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2003; 147(1): 15-20
76. Becker CR, Nikolaou K, Muders M et al. Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. *Eur Radiol*, 2003; 13: 2094-8
77. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Stillman AE et al. Non-invasive assessment of plaque morphology and remodeling in mildly stenotic coronary segments: comparison of 16-slice computed tomography and intravascular ultrasound. *Coron Artery Dis*, 2003; 14: 459-62
78. Ropers D, Baum U, Pohle K et al. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation*, 2003; 107: 664-6
79. Trabold T, Buchgeister M, Kuttner A et al. Estimation of radiation exposure in 16-detector row computed tomography of the heart with retrospective ECG-gating. *Rofo Forforsch Geb Ronfgensfr Neuen Bildgeb Verfahr*, 2003; 175: 1051-5
80. Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation dose in computed tomography of the heart. *Circulation*, 2003; 107: 917-22
81. Maisel AS, McCord J, Nowak RM et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from the Breathing Not Properly Multinational study. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 2018-21
82. Fine JJ, Hopkins CB, Hall PA et al. Noninvasive coronary angiography: agreement of multislice spiral computed tomography and selective catheter angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2004; 20(6): 549-52
83. Kuettner A, Trabold T, Schroeder S et al. Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral computed tomography technology: initial clinical results. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44(6): 1230-7
84. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K et al. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43(12): 2265-70
85. Sadanandan S, Cannon CP, MD, Chekuri K et al. Association of elevated B-type Natriuretic Peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and Non-ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 564-8
86. Mega JL, Morrow DA, de Lemos JA et al. B-Type Natriuretic Peptide at presentation and prognosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 335-9

87. Nikolaou K, Becker CR, Muders M et al. Multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging of atherosclerotic lesions in human ex vivo coronary arteries. *Atherosclerosis*, 2004; 174: 243-52
88. Leber AW, Knez A, Becker A et al. 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: 1241-7
89. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation*, 2004; 109: 14-17
90. Ryczek R, Dziuk M, Zagrodzka M et al. Clinical and angiographic correlates of coronary calcium scoring in multislice computed tomography (MSCT). *Pol Arch Med Wewn*, 2005; 113(3): 207-12
91. Haberl R, Tittus J, Bohme E et al. Multislice spiral computed tomographic angiography of coronary arteries in patients with suspected coronary artery disease: an effective filter before catheter angiography? *Am Heart J*, 2005; 149(6): 1112-9
92. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation*, 2005; 112(15): 2222-5
93. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Cardiol*, 2005; 46(3): 552-7
94. Cademartiri F, Runza G, Mollet NR et al. Impact of intravascular enhancement, heart rate and calcium score on diagnostic accuracy in multislice computed tomography coronary angiography. *Radiol Med*, 2005; 110(1-2): 42-51
95. Gulati GS, Seth S, Kurian S et al. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease with 16-slice computed tomography. *Natl Med J India*, 2005; 18(5): 236-41
96. Kuettner A, Beck T, Drosch T et al. Image quality and diagnostic accuracy of non-invasive coronary imaging with 16 detector slice spiral computed tomography with 188 ms temporal resolution. *Heart*, 2005; 91(7): 938-41
97. Mollet NR, Cademartiri F, Krestin GP et al. Improved diagnostic accuracy with 16-row multi-slice computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45(1): 128-32
98. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA*, 2005; 293(20): 2471-8
99. Piechota W. Correlation of high-sensitivity CRP concentration with the extent of coronary atherosclerosis in men with symptoms of ischemic heart disease. *Pol Merkur Lekarski*, 2005; 18(107): 511-5
100. Taniguchi H, Momiyama Y, Ohmori R et al. Associations of plasma C-reactive protein levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2005; 178(1): 173-7

101. Kragelund C, Gronning B, Kober L et al. N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 666-75
102. Sahinarslan A, Cengel A, Okyay K et al. B-type Natriuretic Peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*, 2005; 16: 225-229
103. Burgstahler C, Beck T, Kuettner A et al. Image quality and diagnostic accuracy of 16-slice multidetector spiral computed tomography for the detection of coronary artery disease in elderly patients. *J Comput Assist Tomogr*, 2005; 29(6): 734-8
104. Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ et al. AtheroGene Investigators. Analysis of N-terminal-pro-Brain Natriuretic Peptide and C-Reactive Protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J*, 2005; 26: 241-9
105. Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S. Plazma B-tipi Natriüretik Peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi-Derleme. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 305-11
106. Mollet NR, Cademartiri F, de Feyter PJ. Non-invasive MultiSlice CT coronary imaging. *Heart*, 2005; 91: 401-407
107. Kragelund C, Gronning B, Omland T et al. Is N-Terminal pro B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) a useful screening test for angiographic findings in patients with stable coronary disease ? *Am Heart J*, 2006; 151: 712.e1-712.e7
108. Hecht HS, Budoff MJ, Berman DS et al. Coronary artery calcium scanning: Clinical paradigms for cardiac risk assessment and treatment. *Am Heart J*, 2006; 151(6): 1139-46
109. Konieczynska M, Tracz W, Pasowicz M. Use of coronary calcium score in the assessment of atherosclerotic lesions in coronary arteries. *Kardiol Pol*, 2006; 64(10): 1073-9
110. Becker A, Leber A, White CW et al. Multislice computed tomography for determination of coronary artery disease in a symptomatic patient population. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2006
111. Kolnes K, Velle OH, Hareide S et al. Multislice computed tomography coronary angiography at a local hospital: Pitfalls/potential. *Acta Cardiol*, 2006; 47(7): 680-6
112. Schuijf JD, Mollet NR, Cademartiri F et al. Do risk factors influence the diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography? *J Nucl Cardiol*, 2006; 13(5): 605-8
113. Pugliese F, Mollet NR, Runza G et al. Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol*, 2006; 16(3): 575-82
114. Ehara M, Surmely JF, Kawai M et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography for detecting angiographically significant coronary artery stenosis in an unselected consecutive patient population: comparison with conventional invasive angiography. *Circ J*, 2006; 70(5): 564-71

115. Schuijf JD, Pundziute G, Jukema JW et al. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography in the noninvasive evaluation of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2006; 98(2): 145-8
116. Wang YN, Jin ZY, Kong LY et al. Comparison of coronary angiography between 64-slice and 16-slice spiral CT. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2006; 28(1): 26-31
117. Paijitprapaporn P, Jongjirasiri S, Tangpagasit L et al. Accuracy of sixteen-slice CT scanners in detected coronary artery disease. *J Med Assoc Thai*, 2006; 89(1): 72-80
118. Memon L, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N et al. Association of C-reactive protein with the presence and extent of angiographically verified coronary artery disease. *Tohoku J Exp Med*, 2006; 209(3): 197-206
119. Navarro Estrada JL, Rubinstein F, Bahit MC et al. NT-proBrain Natriuretic Peptide predicts complexity and severity of the coronary lesions in patients with Non-ST-Elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 2006; 151: 1100.e1-1100.e7
120. Weber M, Hamm C. Role of B-type Natriuretic Peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*, 2006; 92: 843-849
121. Kim BS, Lee HJ, Shin HS et al. Presence and severity of coronary artery disease and changes in B-type Natriuretic Peptide levels in patients with a normal systolic function. *Transl Res*, 2006; 148(4):188-95
122. Kotaska K, Popelova J, Tiserova M et al. NT-proBNP and BNP values in cardiac patients with different degree of left ventricular systolic dysfunction. *Biomed Pap Med Fac Univ Palcky Olomouc Czech Repub*, 2006; 150(1): 125-130
123. Burgstahler C, Beck T, Kuettner A et al. Image quality and diagnostic accuracy of 16-slice multidetector computed tomography for the detection of coronary artery disease in obese patients. *Int J Obes*, 2006; 30(3): 569-73
124. Rubinshtein R, Gaspar T, Halon DA et al. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease in patients with zero or low calcium score undergoing 64-slice cardiac multidetector computed tomography for evaluation of a chest pain syndrome. *Am J Cardiol*, 2007; 99(4): 472-5
125. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW et al. Impact of coronary calcium score on diagnostic accuracy of multislice computed tomography coronary angiography for detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*, 2007; 14(1): 36-43
126. Deetjen AG, Conradi G, Mollman S et al. Diagnostic value of the 16-detector row multislice spiral computed tomography for the detection of coronary artery stenosis in comparison to invasive coronary angiography. *Clin Cardiol*, 2007; 30(3): 118-123
127. Kotur-Stevuljevic J, Memon L, Stefanovic A et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clin Biochem*, 2007; 40(3-4): 181-7
128. Burgstahler C, Beck T, Reimann A et al. Diagnostic accuracy of multislice computed tomography for the detection of coronary artery disease in diabetic patients. *J Diabetes Complications*, 2007; 21(2): 69-74