T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Ahmet Kenan YALTA

İZOLE MİTRAL ANÜLER KALSİFİKASYONU, İZOLE DEJENERATİF AORT KAPAK KALSİFİKASYONU VE KOMBİNE MİTRAL ANÜLER VE DEJENERATİF AORT KAPAK KALSİFİKASYONU OLAN HASTALARDA KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİNİN VE KORONER ARTER HASTALIĞI SIKLIK VE DERECESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İbrahim ÖZYAMAÇ

EDİRNE–2013

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimimin arttırmamda yardımcı olan Anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Yüksel AKSOY'A Tezimin yöneticiliğini yapan ve eğitimime büyük katkıları olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet Kenan YALTA' YA, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve tezim süresince yardımlarını esirgemeyen tüm arkadaşlarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **KORONER ARTER ANATOMİSİ** 3
- **KORONER ANJİOGRAFİ** 3
- **EKOKARDİYOGRAFİ** 4
- **KALSİFİKASYON** 5
- **ATEROSKLEROSKLEROZ VE KORONER ARTER HASTALIĞI** 7

GEREÇ VE YÖNTEMLER 12

BULGULAR 15

TARTIŞMA 19

SONUÇLAR 23

ÖZET 24

SUMMARY 26

KAYNAKLAR 28

EKLER

KISALTMALAR

AKs : Aort kapak sklerozu

AoK : Aortik Kapak Kalsifikasyonu

AS: : Aort stenozu

Cx : Circumflex artery

DM : Diyabetes mellitus

EKO : Ekokardiyografi

HL : Hiperlipidemi

HT : Hipertansiyon

KAG : Koroner anjiyografi

KAH : Koroner arter hastalığı

LAD : Left anterior descending artery

LDL : Low density lipoprotein

LMCA : Left main coronary artery

MAK : Mitral Anüler Kalsifikasyon

MI : Miyokard İnfarktüsü

RCA : Right coronary artery

GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz tüm arterleri etkileyen, progresif, sistemik inflamatuar bir hastalıktır (1). Framingham çalışmasındaki dikkate değer tanımlamalara ve koroner arter hastalığının tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen dünya genelinde ölümün önemli bir nedeni olarak devam etmektedir (2). Ateroskleroz, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) , hiperlipidemi (HL), obezite ve sigara gibi risk faktörlerinin tetiklediği, arteryel intimada aterojenik lipoproteinlerin birikmesiyle oluşan kompleks inflamatuvar ve proliferatif bir süreçtir. Hayatın erken döneminde başlayıp, orta yaş ve sonrasında KAH ile sonuçlanan bir fenomendir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir (3).

Aterosklerozun klinik sunumu heterojendir, sıklıkla koroner ve koroner dışı aterosklerozla ilişkilidir (4). Daha önceleri yaşlanmanın pasif dejeneratif bir sonucu olarak kabul edilen aort kapak kalsifikasyonu (AoK) ve mitral anülüs kalsifikasyonu (MAK), şu zamanlarda koroner arterlerin aterosklerozu ile histolojik benzerlikleri olan aktif bir süreç olarak tanımlanmaktadır (5). Bu kapak kalsifikasyonları genellikle aterosklerozun belirteçleri olarak düşünülmektedirler. Arter duvarı ya da kalp kapaklarındaki kalsifikasyonların kardiyovasküler morbidite veya mortalitenin tüm sebepleri ile pozitif ilişkisi, genel popülâsyonlarda ortaya konulmuştur (6,7).

Kapak kalsifikasyonlarının bazı çalışmalarda, dislipidemi, HT, sigara içiciliği ve DM gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (8,9). Önemli olarak güncel epidemiyolojik çalışmalarda, hem aort kapağı hem mitral anülüsü tutan kombine kapak kalsifikasyonlarının kardiyovasküler mortalite ile izole aort kapak veya mitral anülüs kalsifikasyonundan daha güçlü ilişkili olduğu saptanmıştır (10,11). MAK, mitral kapağı

destekleyen fibröz halkada meydana gelen kronik, dejeneratif bir süreçtir (12). Aort kapak sklerozu (AKs) kapak hareketlerinde belirgin kısıtlılığın eşlik etmediği kalınlaşma, ekojenite artışı ile karakterizedir. Oldukça sık rastlanan bir durum olup 65 yaş üstü popülâsyonda %21-26, 85 yaş üstü popülâsyonda ise %48 sıklıkta görülmektedir (8). Daha önceki çalışmalarda MAK ve dejeneratif aort kapak kalsifikasyonun sık birlikteliği gösterilmiştir.

Biz bu çalışmada ateroskleroz risk faktörlerinin kapak kalsifikasyonu gelişiminde önemli olduğu verisine dayanarak 65 yaş ve üzeri izole MAK, izole AoK ve kombine MAK ve AoK olan hastalarda koroner arter hastalığı risk faktörlerinin ve koroner arter hastalığı (KAH) sıklık ve derecesinin değerlendirilmesi amacı ile bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

KORONER ARTER ANATOMİSİ

Sol ana koroner arter (LMCA) sol sinüs valsalvadan çıkar ve sol ventrikülün ön yüzünü besleyen sol ön inen artere (LAD) ve sol ventrikül lateral yüzünü besleyen sol sirkumfleks (Cx) artere ayrılır. LAD interventriküler septumu beslemek üzere septal perforan dalları ve anterolateral duvarı beslemek üzere diyogonal dalları vererek ön interventriküler oluğu geçer. Daha sonra distalde ikiye ayrılır ve kardiyak apekste sonlanabileceği gibi bazen apeksin etrafını dönerek inferior duvarın birkısmını besleyebilir. Cx sol atriyoventriküler olukta ilerler, sol atriyuma atiyal dalları ve sol ventrikülün lateral duvarını besleyen marjinal dalları verir. Bazen LMCA sol ventrikül yüksek laterali besleyen ramus intermediusu vermek üzere üçe ayrılabilir (13).

Sağ koroner arter (RCA) sağ sinüsten çıkar ve sağ ventrikül ile sol ventrikülün alt yüzünü besler, sağ atriyoventriküler oluğu geçer ve sağ atriyuma küçük dallar ile sağ ventriküle marjinal dallar verir. Dominant arter posteriyor duvarı besleyen arka inen arteri (PDA) veren arter olarak tanımlanır. Hastaların yaklaşık %85'inde RCA dominanttır, geri kalanlarında ise ya dominant Cx'tir veya kodominant Cx ve RCA'ya sahiptirler (13).

KORONER ANJİOGRAFİ

İlk selektif koroner anjiyogram Ohio'daki Cleveland Clinik'te kardiyolog olan Dr. F. Mason Sones, Jr. Tarfından 1958'de yapılmıştır. Dr. Sones ve Dr. Earl K. Shirey 1962'de 1000'den fazla işlemdeki sonuçları yayınladıklarında, KAG'a ilgi arttı. Daha sonra yeni geliştirilmiş kateterler selektif KAG'ın, Sones kateterlere göre kolaylıkla yapılabilmesini

sağladı (13). KAG koroner arterlerin görüntülenmesinde altın standart yöntemdir. En önemli avantajı girişimsel uygulamalara da izin veren bir yöntem olmasıdır. Periferik bir arterden yerleştirilen kateterin koroner arter orijinine ilerletilmesi ve kateter içerisinden verilen radyopak maddeler ile x-ray altında koroner arter lümen ve anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir. İnvaziv KAG primer olarak obstruktif koroner arter hastalığının tanısında ya da klinik olarak doğrulanmışsa tedavi yöntemine karar vermede kullanılır. En sık kullanılan damar femoral arterdir. Sol ve sağ koroner arterler ve sol ventrikülün kateterizasyonunun yapılması amacı ile farklı kateterler mevcuttur. Bunların içinde en yaygın kullanılanı judkins kateterleridir

Koroner anjiografide temel amaç koroner arterleri, yan dallarını, KAH varsa tedavi planına yönelik olarak damar dallanmaları, yan dal orijinleri, ciddi lezyon bulunan bölge proksimali ve lezyonların uzunluk, kenar düzensizliği gibi karakteristik özellikleri görüntülemektir (14).

EKOKARDİYOGRAFİ

Ekokardiyografi, bir ultrasound (yüksek frekanslı ses) kullanım tekniğidir. Bu ultrasound'u sağlayan, transducer'ın içindeki piezoelektrik kristaldir. Bu kristaller elektrik uyarısını mekanik (ses dalgası) uyarıya ve mekanik uyarıyı da elektrik uyarısına çevirme yeteneğine sahiptirler. Elde edilen ses dalgası, vücut ile temas halinde bulunan transduserden dokulara iletilir ve yansıyan dalgalar (eko) toplanıp elektrik uyarısına çevrilerek ekrana verilir. Yansımalar, birbirinden farklı dansitedeki iki yüzeyin birlesim yerinden elde edilir. İnsan kulağının işitebilme kapasitesi 20- 20.000 siklus/sn (veya Hertz)'dir. Ekokardiyografide kullanılan frekans ise 1-7 Mega Hertz'dir. Frekans arttıkça ses dalgasının dalga boyu kısalır ve penetrasyon gücü düser. Bu sebeple 2.5-3.5 Mega Hertz'lik transduserler ekokardiyografik inceleme için uygun bulunmaktadır. Günümüzde kullanılan EKO cihazları M-mode, iki boyutlu EKO, Doppler ve renkli akım Doppler EKO'yu birlikte kullanma ve gösterme imkânı vermektedir (15).

American Society Echocardiography'ye göre M-mod görüntülerde, MAK; posterior mitral kapağın arkasında ve sol ventrikül arka duvarına paralel olarak seyreden, 2-D EKO'dan elde edilen görüntülerde; parasternal uzun eksen ve apikal dört boşlukta mitral lifletlerin arkasında veya altında, parasternal kısa eksende ise atriyoventriküler oluktaki parlak ekodens bandlar "taş gölgesi" değerlendirilir. AoK bir veya daha fazla yaprakçıkta 1 mm'den büyük parlak yoğun ekolar ve tutulan yaprakçığın azalmış hareketi olarak tanımlanır (16).

KALSİFİKASYON

Kalsifikasyon, dokularda kalsiyum tuzlarının birikmesidir. Distrofik ve metastatik kalsifikasyon olarak iki alt grupta incelenmektedir. Normal serum kalsiyum seviyesinin olduğu ve kalsiyum metabolizma bozukluğunun olmadığı durumlarda, nekroze dokularda kalsiyumun birikmesi distrofik kalsifikasyon olarak tanımlanırken; daima kalsiyum metabolizma bozukluğunun olduğu ve buna bağlı gelisen hiperkalsemi durumlarında görülen, normal dokularda kalsiyum birikmesi ise metastatik kalsifikasyon olarak tanımlanır (17).

Distrofik kalsifikasyonda aort ve büyük arterlerde lipit birikimi ile karakterize intimal hasarlanma alanları olan ilerlemiş aterosklerozda kalsiyum birikimi olur. Distrofik kalsifikasyon her ne kadar hücre hasarlanmasının bir göstergesi olsa da, genellikle bir organ bozukluğu nedenidir. Örneğin, yaşlı kişilerde ya da hasarlanmaya bağlı olarak kalp kapaklarında gelisen kalsifikasyon, kapak fonksiyonlarını daha fazla bozar. Aortik kapak kalsifikasyonu, yaşlı kişilerde aort darlığının en önemli nedenidir (17).

Metastatik kalsifikasyon normal dokularda hiperkalsemi varlığında gelisir. Morfolojik görünüm açısından distrofik kalsifikasyona benzer. Hiperparatiroidizm, metastatik malignite, lösemi ve multipl miyelom gibi kemik yıkımının arttığı durumlar ve vitamin D intoksikasyonu, sarkoidoz, süt-alkali sendromuna neden olan eksojen maddelerin alımı gibi hiperkalsemi ile sonuçlanan durumlarda metastatik kalsifikasyon görülebilmektedir (17).

Mitral Anüler Kalsifikasyon

Kalbe ait sol atriyoventriküler ostiumun etrafı mitral anulus ya da anülüs fibrosus sinister denilen fibröz bir halka ile çevrili olup, kalbin iskeletinin oluşmasında önemli bir fonksiyona sahiptir. Anulus fibrosus, üst kenarından atriyal kas liflerinin başladığı, alt kenarından ise ventriküler kas liflerinin başladığı ve kapakçıkların da tutunduğu sağlam bir yapıdır. Mitral anülüs, kalbin dıs yüzünde atriyoventriküler oluk boyunca devam eden bir derinlik olusturur (18,19). MAK ilerleyen yaşla birlikte gelişen kronik dejeneratif bir süreçtir. Daha çok kadınlarda ve 70 yaş üzeri insanlarda rastlanır (20,21). Mitral anülüsün idiopatik, noninflamatuar, dejeneratif kalsifikasyonu ile birlikte olan bu durum, otopside en sık tesbit edilen kardiyak anomalilerden biridir (22). Mitral stenos, mitral yetersizliği, atrial aritmiler ve blok ile sonuçlanabilir (23,24).

İlk kez 1908 yılında Bonninger tarafından patolojik bir antite olarak, komplet kalp bloğu ile iliskilendirilerek, tanımlanmıstır. MAK hakkında ilk bilgiler otopsi serilerinden elde edilirken, daha sonraları röntgenografik olarak tesbit edilmeye baslanmıstır. 1975 yılında

Hirschfeld ve Emikson tarafından, EKO ile sol ventrikül posterior duvarda endokarda paralel olarak hareket eden ekodens bir band olarak tanımlanmıstır (25). İlk patolojik çalısmalarda, kalsifikasyonun anülüsün asellüler kısmında lokalize olduğu, sol atriuma ve mitral liflet altından sol ventrikül duvarına yayılabildiği gösterilmistir (26). Ayrıca, olguların çoğunda kalsifik depozitlerin önemli bir kısmının fibröz halkada lokalize olmadığı, daha çok posterior mitral liflet ile posterior duvar arasındaki açılı mesafede bulunduğu gösterilmistir (27).

İleri yaslarda, kadınlarda, kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda daha sık görülür. Yaş, HL, HT, DM, obezite gibi risk faktörleri; hem ateroskleroz hem de MAK için ortak risk faktörleridir (28). MAK olan hastalarda karotis arter stenozu, KAH, periferik arter stenozu ve aortik ateromun yüksek prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir (29). Koroner ateroskleroz, MAK ve AoK, lipitten zengin beslenme sonucu oluşan büyük yağ plakları içerisine kalsifik depozitlerin birikmesi gibi benzer etiyoloji ve gelişim süreci gösterir. Genç olgular üzerinde yapılan otopsi çalışmaları, koroner aterosklerozun etiyolojisinde rol aldığı düşünülen köpük hücrelerinin, mitral kapak arka yaprakçık ventrikül yüzünde ve aort küspislerinin aortik yüzünde olduğunu göstermiştir (30). Framingham çalışmasının uzun süreli takibinde MAK'lı hastalarda, MAK'ı olmayan hastalara göre kardiyovasküler olay, inme ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski daha yüksek bulunmuştur. Bu bilgi aterosklerozun MAK ile olan bağlantısını kuvvetlendirmekte ve miyokard enfarktüsü (MI), ventriküler fibrilasyon, ani kardiyak ölüm riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir (31).

Aort Kapak Sklerozu ve Kalsifikasyonu

Aort kapak sklerozu kapaklarda belirgin hareket kısıtlılığın eşlik etmediği kalınlaşma, ekojenite artışı ve kalsifikasyonla karakterizedir. Oldukça sık rastlanan bir durum olup 65 yaş üzerinde popülasyonda %21-26, 85 yaş üzerinde popülasyonda ise %48 sıklıkta görülmektedir (8). Aort kapağın ventrikül ve aort yüzeyini endotel kaplar. (32). AKs'nin erken döneminde endotelde bozulma endotel altı bölgede hücre içi ve hücreler arası lipid birikimi ve makrofaj infiltrasyonu gözlenir. Endotele komşu fibroza tabakasında kalınlaşma protein, lipid ve kalsiyum birikimi vardır. Bu değişiklikler özellikle kapağın bazal kısmında oluşur. AKs ciddiyeti arttıkça değişim belirgin hale geçer. Kalsifik nodüller kapak hareketinin en fazla olduğu kapağın aort köküyle birleştiği bölgenin aortik yüzeyinde oluşur (33). Sklerotik aort kapakta lipidlerin varlığı yıllar önce belirlenmişti. Fakat sklerozla arasındaki ilişkinin mekanizması bilinmemekteydi. Bugün eldeki kanıtlar dokudaki lipidlerin kalsifikasyonu uyardığını göstermektedir (34,35). Faggiano ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada AKs bulunan ortalama yaşı 68 ve aort ileri akım hızı ortalaması 1.79 m/sn olan 400 hasta 4 yıl boyunca izlenmiştir. Takip sonucunda aort ileri akımında ortalama 0.073 m/sn/yıl artış gözlenmiş bunların %6 'sında aort velositesinde hızlı artış (>0.3 m/sn/yıl) gözlenmiştir. %2,5 vakada ileri aort stenozu (AS) (aort ileri akımı >4 m/sn), %5.2'sinde orta derece AS (aort ileri akımı >3m/s), %25 vakada ise hafif AS (aort ileri akımı >2m/sn) toplamda 1/3 hastada değişik derecede AS gözlenmiştir ve AKs'nin ilerleyici bir hastalık olduğu sonucuna varılmıştır (36). Triküspit aort kapakla doğan hastalarda AS'nin net insidantı bilinmemektedir, muhtemelen %1'den daha azdır ama yaşlanan popülasyonla birlikte artmaktadır. Daha önce normal triküspit aort kapağı olan AS gelişen hastalarda, inflamasyon ve kalsifikasyonu içeren süreç semptomatik stenoza yol açarak tipik olarak yedi ve sekizinci dekatlarda oluşur (37). Artmış total kolesterol, LDL, lipoprotein a, trigliserit, düşük HDL kolesterol düzeyi, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, HT, DM gibi geleneksel ateroskleroz risk faktörleri yapılan araştırmalarda artmış AKs sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (38,39).

ATEROSKLEROSKLEROZ VE KORONER ARTER HASTALIĞI

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Genel tahminlere göre 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar toplam hastalık yükünün önemli bir kısmını oluşturacak ve Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci sırayı alacaktır (40). Ateroskleroz büyük ve orta boyuttaki arterlerin, temel olarak intima tabakasına yerleşen, kesintisiz bir süreçtir. Genel tanımı bu olmakla birlikte, bütün arter yatağı aterosklerozdan eşit düzeyde etkilenmez. Koroner arterleri, karotisleri, özellikle abdominal aortu, renal arterleri ve alt eksteremite arterlerini daha çok tuttuğu gözlenmektedir (41).

Koroner arter hastalığı, aterosklerotik ve nonaterosklerotik nedenlerle oluşan, tutulan arterin kanlandırdığı miyokard alanında iskemi ile karakterize, ani ölüm, stabil veya unstabil angina pectoris, akut miyokard infarktüsü, ritim ileti bozukluğu ve benzeri klinik bulguları olan, tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam eden bir hastalıktır (42). Ülkemizde de ateroskleroz ve neden olduğu hastalıklar bakımından, öbür ülkelerden farklı değildir. TEKHARF çalışması KAH'ının Türkiye'deki durumu hakkında bilgi vermektedir; erişkin nüfusta koroner arter hastalığı prevalansı %3,8'dir. Ancak hastalığın klinik bulgular vermeye başladığı yaş grubuna bakıldığında, örneğin 60-69 yaş grubunda prevalansın %14'ü aştığı gözlenmektedir (41).

Koroner arter hastalığı lipidler, makrofajlar, fibroblastlar, düz kas hücreleri, ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimada plak gelişimi ile sonlanan dinamik bir süreçtir. Ateroskleroz, endotelyal disfonksiyona yol açarak arterlerin antitrombotik özelliğinin kaybolmasına neden olur (43). Ateroskleroz, lokal vasküler hasar, inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyonu içeren bir süreçtir. Bu sürecin ilk basamağı endotel hasarıdır. Endotel hasarını lipid birikimi, trombosit ve lökosit adezyonu izlemektedir. Hasara uğramış endotel üzerine adheze olan hücreler inflamatuar bir süreç başlatarak endotel hasarını daha da arttırır. Bu süreç içerisinde hasarlı endotel hücreleri aktive olarak adezyon molekülleri eksprese ederler, etrafa sitokinler, kemokinler ve endotel kaynaklı büyüme faktörleri salarak düz kas hücrelerinde proliferasyona, inflamatuar yanıtın artışına neden olurlar (44). Salgılanan kemotaktik maddeler monositlerin hasarlı alana göçüne yol açarlar. Hasarlı alana göç eden monositler dokuya geçerek makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar interlökin1-beta(IL-β), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) gibi sitokinler salgılayarak endotele daha çok LDL geçmesine ve daha çok lökosit ve platelet göçüne neden olurlar. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücresine dönüşürler ve sitokinler, büyüme faktörleri, hidrolitik enzimler ve prokoagulan maddeler salgılarlar. Sonuç olarak endotel disfonksiyonu, yani endotelin kan ile damar duvarı arasındaki seçici geçirgen, antitrombotik ve antiagregan tabaka olma fonksiyonunu sürdürememesi durumu, vazodilatasyon ile vazokonstriksyon, protrombojenite ile trombojenite, antiproliferasyon ile proliferasyon arasındaki denge bozukluğu ile sonuçlanır (43).

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun belirlenebilen ilk basamağıdır. Erken evrede yağlı çizgilenmeler (fatty streaks) ile başlayan ateroskleroz sürecini fibröz plak gelişimi izler. Trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon, anevrizma gelişimi ve sekonder kalsifikasyon gelişimi; bu plakların neden olduğu komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlara bağlı olarak damar cidarında daralma ile kronik ya da akut olarak uç organ perfüzyonu bozulur (43). Koroner ateroskleroza bağlı gelişen koroner lümendeki daralma myokardın ihtiyaç-sunum dengesini bozduğu taktirde iskemi ile sonuçlanır. Bu olay, akut olarak lümendeki kısmi ya da tam oklüzyon nedeni ile olursa akut koroner sendromlardan bahsedilir. Myokardın oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda daralmış lümen ve/veya endotel disfonksiyonu nedeni ile myokarda yeterince perfüzyon sağlanamadığı durumda ise stabil bir süreç söz konusudur. Burada olay lümenin tıkanması değil; miyokarda ihtiyacı olan oksijenin, koroner arterlerce, gerek yapısal gerekse fonksiyonel bozukluklar nedeni ile yeterince karşılanamaması durumudur (45).

Risk Faktörleri

Yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilen sigara, obezite, fiziksel inaktivite, yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya ilaçlarla modifiye edilebilen lipid bozuklukları, HT, DM ve insülin rezistansının yanı sıra yaş, cinsiyet, aile hikayesi gibi modifiye edilemeyen faktörler ve Lipoprotein a, homosistein, trombotik ve inflamatuar faktörler gibi yeni risk faktörleri aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli roller oynamaktadır (46,47).

Yaş : Ateroskleroz oluşumu ve akut koroner sendrom (AKS) gelişimi için en güçlü bağımsız risk belirteci yaştır.(47). Erkeklerde ≥45 yaş , kadınlarda ise ≥55 yaş üstünde olmak koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (48).Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında, yaşın en önemli bağımsız risk faktörü olduğu ve her 1 yaş artışında koroner arter hastalığı riskinin erkeklerde %6,6, kadınlarda ise %4,7 arttığı belirtilmiştir (49). Yapılan çalışmalarda, gençlerin yaşlılara oranla daha çok tek damar hastalığına ve koroner arter hastalığı için diğer risk faktörlerine de yaşlılarda daha çok sahip olduğu izlenmektedir (50,51).

Cinsiyet: Her İki cinste de majör risk faktörleri aynı olmasına rağmen ateroskleroz erkeklerde kadınlara daha önce başlamaktadır. Buna bağlı olarak kadınlarda aterosklerozun ciddi komplikasyonları da erkeklere göre daha ileri yaşlarda görülmektedir (52,53). Erkekler arasında her bir dekad ile risk artışı gözlenir. Premenapozal dönemdeki kadınlar ile kıyaslandığında erkekler, yaklaşık 10 yaş erken KAH ile karşılaşmaktadır. Postmenapozal dönemde ise risk kadınlar için artmakta fakat yaş grupları arası değerlendirme yapıldığında bu risk erkeklerden daha düşük kalmaktadır (47). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda genç kadınlarda da mortalite ve morbidite sebepleri arasında koroner arter hastalıklarının giderek arttığı izlenmektedir (54). Bunun sebebinin kadınlar arasında obezite,metabolik sendrom ve sigara içiciliğinin giderek artması olduğu düşünülmektedir (53).

Diyabetes mellitus: Diyabetes mellitus; tip-1 ve tip-2 DM olarak sınıflandırılır. 2009 Türk Endokrinoloji derneğince yayınlanan klavuza göre DM insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinden yeterince yararlanamadığı, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Bu klavuza göre rastgele bir zamanda ölçülen kan şekeri değerinin 200 mg/dl ve/veya 200 mg/dl üzerinde olması, yada 8 saatlik açlık sonrası kan şekeri düzeyinin 126 mg/dl ve/veya 126 mg/dl üzerinde olması durumu

diyabetes mellitus tanısı koydurur (55). DM, KAH'ının bağımsız bir risk faktörüdür (56). Diyabetli hastalar diyabeti olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riski 2-6 kat artmış bulunmuştur (57).

Hipertansiyon: Hipertansiyon; sistolik kan basıncı≥140 mmHg diastolik kan basıncı ≥90 mmHg ya da herhangi bir antihipertansif ilaç kullanım öyküsü olmasıdır (56). HT sadece KAH için değil aynı zamanda kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, inme ve böbrek yetersizliği için de çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35' inden HT sorumludur (58). Kan basıncında yükselme endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak ateroskleroz patogenezinde rol almaktadır. Yapılmış çalışmalarda kan basıncındaki azalmanın kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açtığı görülmüştür. Bu nedenle kan basıncı kontrolü, major kardiyovasküler olaylar için hem primer hem de sekonder korunmada kritik bir öneme sahiptir (58).

Hiperlipidemi: Total kolesterol ve özellikle LDL kolesterol koroner arter hastalığı için kabul edilmiş major risk faktörleridir (59). HL; serum total kolesterolün ≥ 200 mg/dl, serum LDL kolesterolünün ≥ 130mg/dl olmasıdır (56). Plazma total kolesterol seviyesinde %10 azalma, 5 yıllık KAH insidasında %25 azalma ile ilişkilidir. Ayrıca LDL kolesterol seviyesinde 40 mg/dL' lik azalma ile kardiyovasküler olaylarda %20 oranında azalma olmaktadır (60). HDL kolesterol damar duvarındaki kolesterolü toplayıp katabolizmasını hızlandırarak plak oluşumuna karşı koruyucu etki göstermektedir (61).

Sigara: Sigara kullanımı; trombositleri aktive eder, kalp hızını ve kan basıncını yükselterek, plak hasarını hızlandırır (62). Sigara içiciliği KAH riskini 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha fazla artışına neden olur. Sigara içenlerde MI ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7 ve kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur. Sigara kullanımının bırakılması ile KAH' a bağlı olaylarda düşüş gözlenir (63).

Aile hikayesi: Birinci derece erkek akrabalarda <55 yaşta, birinci derece bayan akrabalarda <65 yaşında koroner arter hastalığı varlığı; koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilir (56). Erken yaşta koroner arter hastalığı olan akraba sayısı arttıkça ve koroner arter hastalığının saptanma yaşı azaldıkça, risk daha çok artar (64)

Obezite; Koroner arter hastalığının önde gelen prediktörü olup, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve kardiyovasküler mortaliteyi artıran HL, HT ve glukoz intoleransı ile ilişkilidir. Günümüzde obezite vicüt kitle indeksinin 30'un üzerinde olması şeklinde tanımlanır. Birçok yaş grubunda vücut kitle indeksi ile dislipidemi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Vücutta yağın dağılımının total yağ miktarına kıyasla daha önemli bir prediktör olduğu saptanmış olup android yağ dağılımı metabolik olarak daha aktif ve dislipidemi ile daha yakın ilişkili olarak saptanmıştır. Klinik pratikte visseral yağlanma bel çevresi yada bel/kalça oranı gibi antropometrik ölçümler ile saptanır (65).

Yapılan çalışmalarda santral obezitesi olan hastalar, koroner arter hastalığı açısından en yüksek risk grubundadırlar. Santral obezite metabolik sendromun bir parçasıdır ve artmış plazma trigliserid seviyesi ve azalmış HDL kolestrol seviyesi ile karakterizedir (62).

Sedanter yaşam stili: Artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Sedanter yaşam biçimi obezite, HT, tip 2 DM ve HL ile ilişkilidir. Egzersiz; glukoz toleransı ve insülin sensitivitesini düzeltir, kalbin oksijen metabolizmasını düzenleyerek, koroner arter çapını artırır, kollateral gelişimini uyarır. Egzersiz KAH'dan koruyucu etkisi olan HDL düzeyini arttırarak, ateroskleroz progresyonunu engellemiş olur (62).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında, 01/12/2011 ile 31/01/2013 tarihleri arasında 65 yaş ve üzeri hastaların koroner anjiyografi ve ekokardiyografi raporları dosya kayıtları, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi rapor kayıtları geriye dönük olarak tarandı. Bu çalışma (2012/195 protokol numaralı belge) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onaylandı (Ek-1).

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1- ≥65 yaşındaki erkek ve bayan hastalar

2- Ekokardiyografide saptanmış MAK, dejenerartif AoK ve kombine MAK ve dejeneratif AoK olan hastalardan koroner anjiografi yapılanlanlar.

3-Koroner anjiografi yapılan kapak kalsifikasyonu olmayan hastalar.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1- 65 yaşından genç hastalar

2- Koroner anjiografi yapılmamış hastalar.

3- Koroner anjiografi kalitesi çok düşük olan hastalar.

4- Ekokardiyografik olarak mitral anüler kalsifikasyon veya romatizmal kapak hastalığı olup olmadığı ayrılamayan hastalar.

5- Daha önce koroner stent, geçirilmiş koroner bypass öyküsü olan hastalar.

6- Hiperparatroidi ve kronik böbrek yetersizlikli hastalar.

7- Biküspit aort kapak gibi konjenital aort kapak anomalilerinin olması.

Olgulara ait dosya kayıtları, hastane Avicenna veri tabanı ve arşiv verileri kullanılarak, olguların yaş, cinsiyet, HT, DM, sigara kullanımı, lipid profili, EKO ve koroner anjiografi rapor kayıtları tarandı.

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda EKO aleti (Vivid 7 Pro, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) kullanılarak yapılan ekokardiyografi raporları tarandı.

ST yükselmeli myokard infarktüslü, ST yükselmesiz myokard infarktüslü, unstabil angina pectoris, yeni tanı kalp yetersizliği, maksimal medikal tedaviye rağmen devam eden stabil angina pectoris, kalp kapak operasyonu planlanması, kardiyoasküler risk faktörü olan ve major kalp dışı cerrahi planlanan hastalara koroner anjiografi Philips İntegris H 3000 (Eindhoven, The Netherlands) model anjiyografi cihazı ve Siemens Atris Zee Ceiling cihazı ile yapıldı.

Koroner arter lümen içi darlık derecesi bazı kaynaklarda %50 ve üzerinde olduğunda kritik darlık olarak değerlendirilmektedir (66). Bazı kaynaklarda %70 ve üzeri kritik olarak değerlendirilmektedir (67). Biz çalışmamızda %50 ve üzerini kritik olarak değerlendirdik ve koroner hastalığı ciddiyetine göre tek damar, iki damar, üç damar hastalığı ve LMCA lezyonuna göre aşağıdaki gibi sınıflandırdık (66).

RCA dominant hastalarda;

Tek damar hastalığı: RCA, CX ve LAD'nin herhangi birinde %50 ve üzeri darlık

İki damar hastalığı: RCA, CX ve LAD'nin herhangi ikisinde %50 ve üzeri darlık

Üç damar hastalığı: RCA, CX ve LAD'nin üçünde %50 ve üzeri darlık

RCA nondominant hastalarda;

Tek damar hastalığı: RCA, CX ve LAD'nin herhangi birinde %50 ve üzeri darlık

İki damar hastalığı: CX veya LAD ve RCA'da %50 ve üzeri darlık

Üç damar hastalığı: LAD ve CX veya LAD, CX ve RCA'da %50 ve üzeri darlık

LMCA damar lezyonları ayrı olarak değerlendirildi, iki damar olarak değerlendirilmedi.

Olguların kan analizleri, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuarı bünyesinde bulunan Siemens Advia 1800 oto analizör (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown NY) cihazı ve cihaza ait aynı marka kitlerle gerçekleştirildi. Hastalara ait lipid düzeyleri, AKŞ düzeyi incelendi. HL; herhangi bir zamanda total kolesterol değerinin bir kez 200 mg/dl üzerinde saptanması veya hastanın HL açısından tedavi alıyor olması

olarak kabul edildi. DM; AKŞ düzeyinin 126 mg/dl ve/veya 126 mg/dl üzerinde olması veya DM nedeniyle tedavi alıyor olması olarak değerlendirildi. HT; sistolik kan basıncı ≥140 mmHg diastolik kan basıncı ≥90 mmHg ya da herhangi bir antihipertansif ilaç kullanım öyküsü olması olarak değerlendirildi. Sigara öyküsü; halen sigara kullanıyor olmak veya son 1 yıl içerisinde bırakmamış olmak olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin analizinde ANOVA test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanılmıştır. Ki-kare koşulları sağlanamadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel önem düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 01/12/2012-31/01/2013 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde KAG ve EKO yapılan 65 yaş üzeri toplam 241 hasta alındı. Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri yer almaktadır. Çalışmaya katılan hastalarda normal kapak olan (kapak patolojisi olmayan) hasta grubunda 45'i (%45) kadın, 55'i(%55) erkekti. MAK olan hasta grubunda 14'ü (%58,3) kadın, 10'u (%41,7) erkekti. AoK olan hasta grubunda 34'ü (%41,5) kadın, 48'i (%58,5) erkekti. Kombine MAK ve AoK olan hasta grubunda 20'si (%57,1) kadın, 15'i (%42,9) erkekti (p=0.278). Normal kapak olan hasta grubunda yaş ortalaması 71.2±4.6, MAK olan hasta grubunda yaş ortalaması 71.8±5.0, AoK olan hasta grubunda yaş ortalaması 73.4±5.4, kombine MAK ve AoK olan hasta grubunda yaş ortalaması 75.4±6.0 idi. Kombine MAK ve AoK grubunda yaş ortalaması normal kapak, MAK ve AoK grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$), AoK grubunda yaş ortalaması normal kapak olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). MAK, AoK ve normal kapak gruplarında anlamlı yaş farkı yoktu ($p>0.05$).

Normal kapak grubunda DM 27 (%27.0), HT 76 (%76.0), HL 36 (%36.0), sigara kullanımı 38 (%38.0) olguda mevcuttu. MAK grubunda DM 9 (%37.5), HT 21 (%87.5), HL 6 (%25.0), sigara kullanımı 13 (%54.2) olguda mevcuttu. AoK grubunda DM 20 (%24.4), HT 65 (%79.3), HL 17 (%20.7), sigara kullanımı 34 (%41.5) olguda mevcuttu. Kombine MAK ve AoK grubunda DM 11 (%31.4), HT 26 (%74.3), HL 17 (%48.6), sigara kullanımı 14 (%40.0) olguda mevcuttu. Normal kapak, MAK, AoK, kombine MAK ve AoK grupları arasında HT, DM ve sigara kullanım oranı açısından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Kombine MAK ve AoK grubunda HL oranı normal kapak, MAK, AoK grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Normal grupta HL oranın AoK grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

MAK grubunda HL oranı normal kapak ve AoK grubundan anlamlı olarak farklı değildi (p>0.05; Tablo 2).

Tablo 1. Demografik özellikler

Veriler		**Normal kapak**	**MAK**	**AoK**	**MAKve AoK**	**P***
Total sayı (n)		100	24	82	35	
Yaş (ort±SS)		71.2±4.6	71.8±5.0	73.4±5.4	75.4±6.0	0.000**
Cinsiyet	**Kadın (n, %)**	45 (%45.0)	14 (58.3)	34 (41.5)	20 (57.1)	0.278**
	Erkek (n, %)	55 (55.0)	10 (41.7)	48 (58.5)	15 (42.9)	

MAK: Mitral Anüler Kalsifikasyon**, AoK:** Aort kapak kalsifikasyon**, n:** olgu sayısı, **%:** yüzde ***P**<0,05 Düzeyinde istatistiksel yönden anlamlı fark, SS: standart sapma ****Ki-kare test/ANOVA

Tablo 2. Koroner arter hastalığı risk faktörleri

Veriler	**Normal kapak**	**MAK**	**AoK**	**MAK ve AoK**	**P***
Toplam sayı (n)	100	24	82	35	
DM (n/%)	27 (27.0)	9 (37.5)	20 (24.4)	11 (31.4)	0.602**
HT (n/%)	76 (76.0)	21 (87.5)	65 (79.3)	26 (74.3)	0.603**
HL (n/%)	36 (36.0)	6 (25.0)	17 (20.7)	17 (48.6)	0.015**
Sigara (n/%)	38 (38.0)	13 (54.2)	34 (41.5)	14 (40.0)	0.550**

MAK: Mitral Anüler Kalsifikasyon**, AoK:** Aort kapak kalsifikasyon**, DM**: Diyabetes Mellitus**, HT**: Hipertansiyon, **HL:** Hiperlipidemi **n:** olgu sayısı, **%:** yüzde ***P**<0,05 Düzeyinde istatistiksel yönden anlamlı fark, **Ki-kare test.

Normal kapak grubunda normal koroner arter 26(%26), tek damar hastalığı 19 (%19), iki damar hastalığı 14 (%14), üç damar hastalığı 11 (%11), LMCA lezyonu 2 (%2), nonkritik veya yan dal hastalığı 28 (%28) olguda mevcuttu. MAK grubunda normal koroner arter 1 (%4.2), tek damar hastalığı 9 (%37), iki damar hastalığı 6 (%25), üç damar hastalığı 4 (%16.7), nonkritik veya yan dal hastalığı 4 (%16.7) olguda mevcuttu, LMCA lezyonu saptanmadı. AoK grubunda normal koroner arter 6 (%7.3), tek damar hastalığı 19 (%23.2), iki damar hastalığı 19 (%23.2), üç damar hastalığı 15 (%18.3), LMCA lezyonu 6 (%7.3),

nonkritik ve yan dal hastalığı 20 (%24.4) olguda mevcuttu. Kombine MAK ve AoK grubunda normal koroner arter 1 (%2.9), tek damar hastalığı 6 (%17.1), iki damar hastalığı 9 (%25.7), üç damar hastalığı 14 (%40.0), LMCA lezyonu 5 (%14.3), nonkritik veya yan dal hastalığı 3 (%8.6) olguda mevcuttu. (Tablo 3)

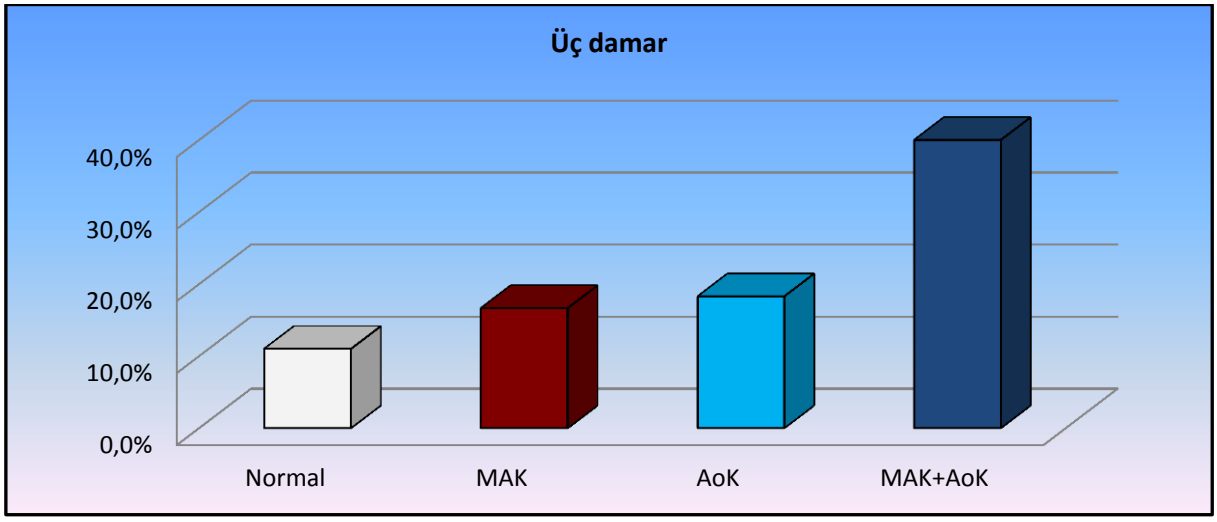
Mitral anüler kalsifikasyon, AoK, kombine MAK ve AoK gruplarında normal olmayan damar oranı normal kapak olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). MAK, AoK, kombine MAK ve AoK gruplarında normal olmayan damar oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Dört grup arasında tek damar hastalığı, iki damar hastalığı, nonkritik veya yan dal hastalığı açısından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Kombine MAK ve AoK grubunda üç damar hastalığı oranı normal kapak ve AoK grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Normal kapak, MAK, AoK gruplarında üç damar hastalık oranı istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$), fakat MAK ve AoK grubunda üçdamar hastalığı daha yüksek oranda görüldü. MAK ile kombine MAK ve AoK grupları arasında üç damar hastalığı istatiksel açıdan anlamlı olarak farklı değildi, fakat kombine MAK ve AoK grubunda üç damar hastalığı daha fazla oranda izlendi. Kombine MAK ve AoK grubunda LMCA oranı normal kapak grubundan istatistiksel olrak anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Kombine MAK ve AoK, MAK, AoK gruplarında LMCA lezyonu oranı istatistiksel açısından anlamlı değildi, fakat kombine MAK ve AoK grubunda LMCA lezyonu daha yüksek oranda izlendi. Normal kapak, MAK, AoK grupları arasında LMCA oranı istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplar arasında koroner arter lezyon dağılımının karşılaştırılması

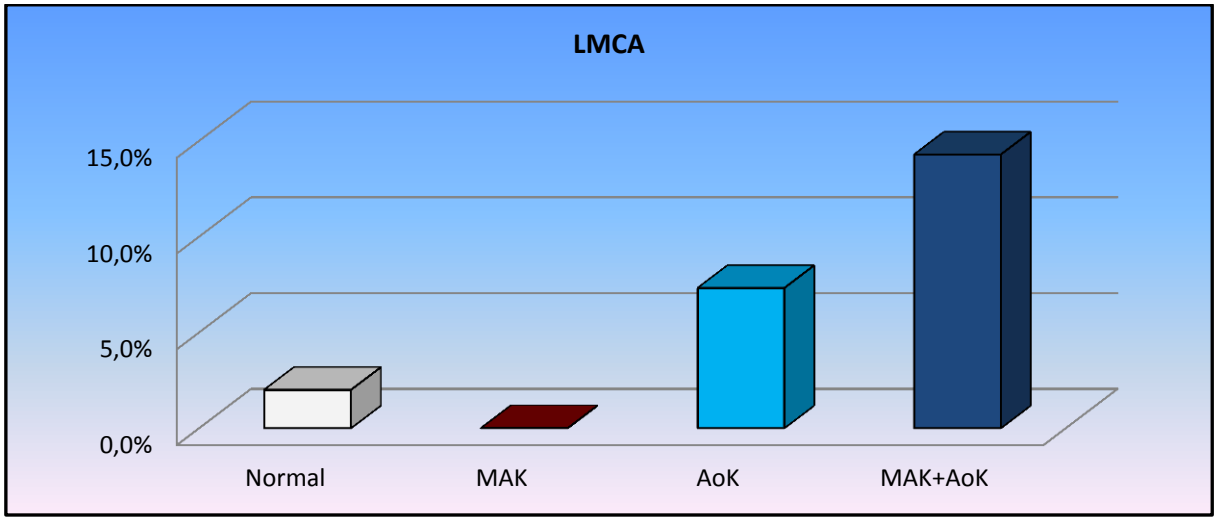
Veriler	**Normal kapak**	**MAK**	**AoK**	**MAK ve AoK**	**P***
Total sayı (n)	100	24	82	35	
NKA (n/%)	26 (26.0)	1 (4.2)	6 (7.3)	1 (2.9)	0.000**
TDH (n/%)	19 (19.0)	9 (37.5)	19 (23.2)	6 (17.1)	0.218**
İDH (n/%)	14 (14.0)	6 (25.0)	19 (23.2)	9 (25.7)	0.276**
ÜDH (n/%)	11 (11.0)	4 (16.7)	15 (18.3)	14 (40.0)	0.002**
LMCA lezyonu (n/%)	2 (2.0)	0 (0)	6 (7.3)	5 (14.3)	0.022**
Nonkritik veya yan dal hastalığı (n/%)	28 (28.0)	4 (16.7)	20 (24.4)	3 (8.6)	0.13**

MAK: Mitral Anüler Kalsifikasyon**, AoK:** Aort kapak kalsifikasyon**, NKA**: Normal Koroner Arter, **TDH:** Tek Damar Hastalığı, **İDH:** İki Damar Hastalığı, **ÜDH:** Üç Damar Hastalığı**, n:** olgu sayısı, **%:** yüzde ***P**<0,05 Düzeyinde istatistiksel yönden anlamlı fark, **Ki-kare test / Fischer test.

Üç damar hastalığı ve LMCA lezyonu kombine MAK ve AoK grubunda daha fazla görülmektedir (Şekil 1,2).



Şekil 1. Normal kapak, mitral anüler kalsifikasyon, aortik kapak kalsifikasyonu, kombine mitral anüler kalsifikasyon ve aortik kapak kalsifikasyonu grupları arasında üç damar hastalığının dağılım oranları



Şekil 2. Normal kapak, mitral anüler kalsifikasyon, aortik kapak kalsifikasyonu, kombine mitral anüler kalsifikasyon ve aortik kapak kalsifikasyonu grupları arasında left main coronary artery lezyonu dağılım oranları

TARTIŞMA

Ateroskleroz, DM, HT, HL, obezite ve sigara gibi risk faktörlerinin tetiklediği, hayatın erken döneminde başlayıp, orta yaş ve sonrasında KAH ile sonuçlanan bir fenomendir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir (3). Daha önceleri yaşlanmanın pasif dejeneratif bir sonucu olarak kabul edilen aort kapak kalsifikasyonu ve mitral kapak anülüs kalsifikasyonu, artık koroner arterlerin aterosklerozu ile histolojik benzerlikleri olan aktif bir süreç olarak tanımlanmaktadır (5). Bu kapak kalsifikasyonları genellikle aterosklerozun belirteçleri olarak düşünülmektedirler. Arter duvarı ya da kalp kapaklarındaki kalsifikasyonların kardiyovasküler morbidite veya mortalitenin tüm sebepleri ile pozitif ilişkisi, genel popülasyonlarda ortaya konulmuştur (7).

Biz çalışmamızda 65 yaş üzeri koroner anjiyografi yapılmış ve transtorasik ekokardiyografi ile saptanmış izole MAK, izole AoK ve kombine MAK ve AoK olan hastalarda koroner arter hastalığı risk faktörlerinin ve koroner arter hastalığı sıklık ve derecesini karşılaştırdık.

Önemli olarak güncel epidemiyolojik çalışmalarda, hem aort kapağı hem mitral kapak anülüsü tutan kombine kapak kalsifikasyonlarının kardiyovasküler mortalite ile izole aort kapak veya mitral anülüs kalsifikasyonundan daha güçlü ilişkili olduğu saptanmıştır (10,11). S. Atar ve ark. (16) yaptığı bir çalışmada 65 yaşından küçük MAK olan 100 hasta ve MAK olmayan 121 hasta KAG ile şiddetli koroner arter hastalığı açısından karşılaştırılmış, LMCA lezyonu %50 ve üzeri, diğer epikardiyal koroner arterler %70 ve üzeri darlık şiddetli darlık olarak kabul edilmiş. Sonuç olarak MAK olan grupta olmayan gruba göre şiddetli koroner arter hastalığı prevalansı daha yüksek çıkmıştır. Biz çalışmamızda 65 yaş ve üzeri hasta

grubunu, kapak patolojisi olmayan, izole MAK, izole AoK ve kombine MAK ve AoK olarak dört gruba ayırarak taradık, ciddi koroner arter hastalığını epikardiyal koroner arterde %50 ve üzeri darlık olarak değerlendirdik. Kapak patolojisi olmayan grupta normal koroner arter sıklığı izole MAK, izole AoK ve kombine MAK ve AoK olan gruptan daha fazlaydı. Nonkritik veya yan dal hastalığı, tek damar hastalığı ve iki damar hastalığı açısından gruplara arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu, fakat tek damar hastalığı ve iki damar hastalığı izole MAK ve izole AoK grubunda daha fazla izlendi. Gruplar LMCA lezyonu açısından karşılaştırıldığında kombine MAK ve AoK olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla izlendi. Gruplar üç damar hastalığı açısından karşılaştırıldığında kombine MAK ve AoK olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla izlendi .

Stewart BF. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dejeneratif aort kapak hastalığı ateroskleroz risk faktörleri olan yaş, erkek cinsiyet, sigara içiciliği ve HT ile ilişkili olarak saptanmış (8). Bizim çalışmamızda kombine MAK ve AoK grubunda HL ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu. DM MAK ve kombine MAK ve AoK grubunda, HT MAK ve AoK grubunda, sigara kullanımı MAK, AoK, kombine MAK ve AoK grubunda istatisksel olarak anlamlı olmasada bu gruplarda daha yüksek olma eğilimindeydi. MAK, AoK, kombine MAK ve AoK grubundaki hastalara normal kapak grubuna göre daha ileri yaştaydılar.

Farrag A. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada genç hastalarda ekstrakoroner kalsifikasyonun koroner arter hastalığı ve ciddiyeti arasındaki ilişki araştırılmış, 65 yaşından küçük KAG planlanan 111 hastalar çalışmaya dahil edilmiş, EKO ile MAK ve AoK tesbit edilmiş, çok kesitli bilgisayar tomografi ile koroner arter, aortik kapak, mitral anülüs, arkus aorta, inen aortada kalsiyum skoru ölçülmüş, KAG'de %50 ve üzeri darlık obstriktif lezyon olarak tanımlanmış. Sonuç olarak AoK ve MAK olan grupta arkus aortada, inen aortada, koroner arterlerde kalsiyum skoru yüksek ve daha fazla obstrüktif koroner arter saptanmış (68). Bizim çalışmamızda da %50 ve üzeri darlığı ciddi olarak değerlendirdik, MAK, AoK ve kombine MAK ve AoK gruplarında ciddi lezyon oranları daha fazla çıktı, ayrıca; kombine MAK ve AoK olan grupta daha fazla üç damar hastalığı ve LMCA lezyonu vardı.

Tolstrup K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 yaş ve üzeri 157 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiş, multiplane transözofagial ekokardiyografi ile AKs, aort kök sklerozu, MAK açısından değerlendirilmiş ve bu gruplar aortik ateroskleroz ile kardiyovasküler hastalık (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı) açısından araştırılmış. MAK, AoS, aort kök sklerozu erkeklerde sık görüldüğü ve

bunların varlığının aortik skleroz, koroner arter hastalığı, karotis ve periferik arter hastalığı ile yüksek ilişki bulunmuş (69).

Biz çalışmamızda transtorasik ekokardiyografi ile saptanmış normal kapak, MAK, AoK, kombine MAK ve AoK olan hastaları koroner arter hastalığı risk faktörleri ve koroner arter hastalığı ciddiyeti açısından retrospektif karşılaştırdık, diğer kardiyovasküler hastalıkları değerlendirmedik. Çalışmamızda, MAK, AoK ve kombine MAK ve AoK grubunda KAH istatistiksel olarak daha fazla çıktı. Tek damar hastalığı, iki damar hastalığı, MAK, AoK, kombine MAK ve AoK gruplarında, normal kapak grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek oranda görüldü. Üç damar hastalığı ve LMCA lezyonu kombine MAK ve AoK grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti. Ayrıca Tolstrup K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasada kadınlarda daha fazla görüldü.

Çalışmamızın en önemli sınırlayıcısı retrospektif bir çalışma olmasından dolayı yaşın gruplar arasında farklılık göstermesidir, daha yaşlı hastalarda kapak kalsifikasyonları daha fazla görülmektedir, bunun nedeni yaşın ileri olması mı yada yaş ateroskleroz için bir risk faktörü olduğundan dolayı olduğu için mi net olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca retrospektif çalışma olmasından dolayı gruplar arasında vaka sayıları farklılık gösterdi ve obezite, sedanter yaşam, aile hikayesi gibi risk faktörleri çalışmaya dahil edilemedi, prospektif bir çalışma olsaydı daha fazla vaka ve risk faktörleriyle olan ilişki daha net değerlendirilebilirdi.

Sonuç olarak daha önceki çalışmalarda KAH risk faktörlerinin MAK ve AoK ile olan ilişkisinin daha fazla olduğu, KAH'nın da MAK ve AoK daha fazla izlendiği gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da kombine MAK ve AoK grubunda HL daha yüksek, HT, DM, sigara kullanımının normal kapak grubuna göre istatistiksel anlamlı olmasada daha yüksek olma eğiliminde olduğunu gördük. Bu nedenle HL'nin ağır ve yaygın kapak kalsifikasyonu ile olan ilişkisinin diğer KAH risk faktörlerine göre daha güçlü olduğu, ayrıca indirek bir bulgu olarakta 3 damar hastalığı ve LMCA lezyonu ile olan ilişkisinin de daha kuvvetli olduğu söylenebilir.

Koroner arter hastalığı MAK, AoK, kombine MAK ve AoK gruplarında normal kapak olan gruba göre daha fazla izlendi, ayrıca kombine MAK ve AoK olan grupta daha fazla LMCA lezyonu ve üç damar hastalığı olduğunu saptadık. Böylece izole MAK, izole AoK, kombine MAK ve AoK olan hastalarda KAH sıklığı artmış ve kombine MAK ve AoK olan hastalarda izole MAK ve izole AoK'una göre daha ciddi KAH'ının artmış olduğunu gördük. Yani senil valvüler kalsifikasyonun şiddet ve yaygınlığının KAH yaygınlığı ve dolaylı olarak

KAH prognozu ile olan ilişkisi ileri sürülebilir. Yinede bu ilişkilerin prospektif daha büyük çalışmalarla gösterilmeye ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde izole mitral anüler kalsifikasyon, izole dejeneratif aort kapak kalsifikasyonu ve kombine mitral anüler ve dejeneratif aort kapak kalsifikasyonu olan hastaların koroner arter hastalığı risk faktörleri, korner arter hastalığı ve ciddiyeti ile olan ilişkisini incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya toplan kontrol grubuyla birlikte 241 hasta dâhil edilmiştir.

1. İzole MAK, İzole AoK ve kombine MAK ve AoK hastalarda kapak patolojisi olmayanlara göre daha fazla KAH izlendi.
2. Koroner arter hastalığı risk faktörlerinden sadece HL kombine MAK ve AoK'da daha fazla gözlendi, diğer risk faktörleri ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.
3. Normal koroner arter kapak patolojisi olmayan hastalarda daha fazla izlendi.
4. Tek damar hastalığı açısından gruplar arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
5. İki damar hastalığı açısından gruplar arasında ilişki bulunumadı.
6. Üç damar hastalığı kombine MAK ve AoK grubunda anlamlı olarak daha fazla izlendi.
7. LMCA lezyonu kombine MAK ve AoK grubunda anlamlı olarak daha fazla izlendi.

Kalp kapak kalsifikasyonunun koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu ve kalsifikasyon arttıkça koroner arter hastalığının ciddiyetinin arttığını ortaya koyduk. Böylelikle ekokardiyografide kapak kalsifikasyonu saptanan hastaların koroner arter hastalığı açısından değerlendirilmesi gerektiğini gösterdik.

ÖZET

Kapak kalsifikasyonları genellikle aterosklerozun belirteçleri olarak düşünülmektedirler. Daha önceki çalışmalarda arter duvarı ya da kalp kapaklarındaki kalsifikasyonların kardiyovasküler morbidite veya mortalitenin tüm sebepleri ile pozitif ilişkisi ortaya konmuştur. Biz çalışmamızda izole mitral anüler kalsifikasyon, izole dejeneratif aort kapak kalsifikasyonuj, kombine mitral anüler kalsifikasyon ve dejeneratif aort kapak kalsifikasyon ile kapak patolojisi olmayan grubu koroner arter hastalığı risk faktörleri, koroner arter hastalığı ve ciddiyeti arasındaki ilişki açısından karşılaştırdık.

Bu amaçla çalışmaya Trakya Üniversitesi Kardiyoloji Kliniğine daha önce başvurmuş olan 65 yaş ve üzeri toplam 241 hastanın ekokardiyografi, koroner anjiografi raporları ve risk faktörleri açısından dosya kayıtları tarandı.

Çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; mitral ve/veya aortik valvüler kalsifikasyona sahip olan hastalarda bu duruma sahip olmayan bireylere göre koroner arter hastalığı daha fazla rastlanmaktadır. Kombine mitral anüler ve dejeneratif aort kapak kalsifikasyonu olan hastalarda hiperlipidemi daha sık gözlenirken diğer risk faktörleri ile kalsifikasyon türü arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Önemeli bir sonuç olarak üç damar hastalığı ve sol ana koroner damar hastalığı olan hastaların sıklığı diğer gruplara nazaran kombine kalsifikasyon olan grupta daha fazlaydı. Fakat diğer herhangi bir grupla damar hastalığı arasında herhangi bir ilişki yoktu.

Sonuç olarak bu çalışma göstermiştir ki; valvüler kalsifikasyon varlığı koroner arter hastalığı varlığı açısından önemli bir belirteç olarak öne sürülebilir. Ayrıca ağır valvüler

kalsifikasyon ile ciddi koroner arter hastalığı arasındaki ilişki öne sürülebilir. Bu konuyu aydınlatmak için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Mitral anüler kalsifikasyon, dejeneratif aort kapak kalsifikasyon, aterosklereoz, koroner arter hastalığı.

COMPARISON OF CORONARY ARTERY DISEASE RISK FACTORS AND FREQUENCY AND DEGREE OF CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS OVER 65 YEARS OLD WITH ISOLATED MITRAL ANNULAR CALCIFICATION, ISOLATED DEGENERATIVE AORTIC VALVULAR CALCIFICATION AND COMBINED MITRAL ANNULAR AND AORTIC VALVULAR CALCIFICATION

SUMMARY

Valvular calcifications are usually considered as determinants of atherosclerosis. In the previous studies it has been demonstrated that arterial wall or valvular calcifications are directly associated with all the causes of cardiovascular morbidity or mortality.In this study, we aimed to make a comparison among patients with isolated mitral annular calcification, with isolated degenerative aortic valvular calcification, with combined mitral annular and degenerative aortic valvular calcifications, and paitents without any valvular pathology in terms of presence and severity of coronary heart disease and risk factors for atherosclerosis.

For this purpose, we retrospectively reviewed the hospital records of the elderly patients (65 years and older) who had previously been admitted to the cardiology department of Thrace University Hospital to obtain information about their echocardiograhy, coronary angiography records and about their general cardiac risk profile including risk factors for atherosclerosis, etc..

Results of the study have demonstrated that patients with mitral and /or aortic valvular calcification were more likely to have coronary artery disease compared to those without these pathologies. Hyperlipidemia was found to be encountered more frequently in patients

with combined mitral annular and degenerative aortic valvular calcification whereas there was no appearant association between other risk factors and calcification type. Importantly, the frequency of patients with three vessel and left main disease were found to be significantly higher in the combined mitral annular and degenerative aortic valve calcification group compared to other groups. However, there was not any significant relation between any other patient group and type of the vessel disease.

In conclusion; the present study has suggested valvular calcification as an important determinant of coronary artery disease, and has also demonstrated a significant association between severe valvular calcification and severe coronary artery disease. However, multicenter , prospective studies are still warranted to illuminate this issue.

Key words: Mitral annular calcification, degenerative aortic valvular calcification, atherosclerosis, coronary artery disease

KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999 14;340(2):115-26.

2. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heartdisease: the Framingham Study. Am J Public Health Nations Health. 1951;41:279 -81.

3. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1791-6.

4. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF et al.Evaluation of the association betweencarotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. Circulation 1990;82:1230-42.

5. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterizationof the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. Circulation 1994;90:844-53.

6. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. Circulation 2003;107:1492-6.

7. Witteman JC, Kannel WB, Wolf PA, Grobbee DE, Hofman A, D'Agostino RB, et al. Aortic calcified plaques and cardiovascular disease (The Framingham Study).Am J Cardiol 1990;66:1060-4.

8. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 1997;29:630-4.

9. Katz R, Budoff MJ, Takasu J, Shavelle DM, Bertoni A, Blumenthal RS, et al. Relationship of metabolic syndrome with incident aortic valve calcium and aortic valve calcium progression: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Diabetes 2009;58:813-9.

10. Mitka M. CT angiography: clearer picture, fuzzier reception. JAMA 2006;295:1989-90.

11. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating Risk of Cancer Associated With Radiation Exposure From 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography. JAMA 2007;298:317-23.

12. D'Cruz I, Panetta F, Cohen H, Glick G. Submitral calcification or sclerosis in elderly patients: M mode and two dimensional echocardiography in "mitral anulus calcification". Am J Cardiol. 1979;44:31-8.

13. Topol E. Cardiovascular medicine. İstanbul: Güneş tıp kitabevi, 2008:1227-28

14. Candan İ, Oral D, Kardiyoloji. Ankara: ANTIP A.Ş. 2002; 227-70.

15. Erol Ç, Kervancıoğlu C, Yılmaz A, Sonel A. İki boyutlu ekokardiyografi atlası. Türkiye Klinikleri 1987;7:401-8.

16. Yağmur J, Tekin G, Uçkan A, Aktürk E, Açıkgöz N, Yetkin E ve ark Tek Kapak ve Çift Kapak Kalsifikasyonlu Hastalarda Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Karotis İntima Media Kalınlığının Karşılaştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2011;18:155-9.

17. Schoen FJ, Harasaki H, Kim KM, Anderson HC, Levy RJ. Biomaterial-associated calcification: pathology, mechanisms, and strategies for prevention. J Biomed Mater Res. 1988;22:11-36.

18. Chiechi M, Lees W, Thompson R. Functional Anatomy of the Normal Mitral Valve. J. Thoracic Surgery. 1956;32:378-89.

19. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Ankara,Güneş Tıp Kitabevi,1997:3-15.

20. Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, Graber HL. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. Am J Med. 1979;66:967-77.

21. Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, McNamara PM, Anderson SJ, Kannel WB, et al. Prevalence of submitral (anular) calcium and its correlates in a general population-based sample (the Framingham Study). Am J Cardiol. 1983;51:1375-8.

22. Aronow WS. Mitral annular calcification: Significant and worth acting upon. Geriatrics 1991;46:73–86.

23. Nestico PF, Depace NL, Morganroth J, Kotler MN, Ross J. Mitral annular calcification: clinical, pathophysiology, and echocardiographic review. Am Heart J. 1984;107:989-96.

24. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Engl J Med. 1992;327:374-9.

25. Hirschfeld DS, Emikson BB. Echocardiogram in calcified mitral annulus. Am J Cardiol 1975;36:354-56.

26. Lewandowski BJ, Winsberg F. Incidence of aortic cusp and mitral annulus calcification as determined by echocardiography: significance and interrelationship. AJR Am J Roentgenol 1982;138:829-32.

27. Kirk RS, Russell JG. Subvalvular calcification of the mitral valve. Br Heart J. 1969;31:684–92.

28. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral anular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. Am J Cardiol 1987;59:381-2.

29. Adler Y, Koren A, Fink N, Tanne D, Fusman R, Assali A, et al. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. Stroke. 1998;29:1833-7.

30. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. Am J Cardiol. 1986;58:572-4.

31. Aronow WS, Koenigsberg M, Kronzon I, Gutstein H. Association of mitral anular calcium with new thromboembolic stroke and cardiac events at 39-month follow-up in elderly patients. Am J Cardiol. 1990;65:1511-2.

32. Mohler ER. Mechanisms of aortic valve calcification. Am J Cardiol. 2004;94:1396-402.

33. Tezel T. Kalp Kapak Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005:115-47

34. Demer LL. Lipid hypothesis of cardiovascular calcification. Circulation. 1997;95:297-8.

35. Demer LL. Cholesterol in vascular and valvular calcification. Circulation. 2001;104:1881-3.

36. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, Romeo C, Cervesato E, Pavan D, et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. Am J Cardiol. 2003;91:99-101.

37. Topol E. Cardiovascular medicine. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi, 2008:367-8

38. Mohler ER. Are atherosclerotic processes involved in aortic-valve calcification? Lancet. 2000;356:524-5.

39. Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM et al. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients. Am J Cardiol. 1984;54:20-30.

40. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Ed. New York: McGraw Hill Co, 2001:1377- 87.

41. Erol Ç. Klinik Kardiyoloji.Ankara:Nobel Tıp Kitabevi,2011:1-2

42. Cabin HS, Clubb. Cardiac pathology and morphology relevant to cardiovascular imaging. In:Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ. Diagnostic Nuclear Medicine.2nd ed.Baltimore: Williams&Wilkins; 1988. p.206-23.

43. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. Am J Pathol 1999;155:1-5.

44. Murphy JG, Mayo clinic Cardiology review. The Endothelium. 2nd Ed. Rochester, Minnesota: Mayo Clinic Scientific pres, 2003.p.99-106.

45. Krishnaswamy A, Kapadia SR. Kararlı angina(çeviri: H.Aksoy). Atalar E (Editör). Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabın'da. Üçüncü basım. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2010.s.77.

46. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. Mayo Clin Proc. 2009;84:917-38.

47. Hamm CW, Möllmann, H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lücher TF, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. New York: Oxford Universty Press; 2009. P 535-97.

48. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Koruma ve Tedavi Kılavuzu 2002.

49. Onat A, Hergenç G, Sansoy V, ark. TEKHARF, Türk Halkının Kalp Sağlığı. İstanbul, 2007.

50. Chouhan L, Hajar HA, Pomposiello JC. Comparison of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients aged <35 and >55 years. Am J Cardiol 1993;71:157-9.

51. Yildirim N, Arat N, Doğan MS, Sökmen Y, Ozcan F. Comparison of traditional risk factors, natural history and angiographic findings between coronary heart disease patients with age <40 and >or=40 years old. Anadolu Kardiyol Derg. 2007;7:124-7.

52. Wisler RW, Strong JP. Risc factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Reseach Group: Patholodical Determinants of atheroslerosis in youth. Am J Pathol. 1998;153:1023-33.

53. Çengel A.Kadınlarda Kardiyovasküler Risk faktörleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2010; 38:17.

54. Engberding N, Wenger NK. Cardiovascular disease prevention tailored for women. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6:1123-34.

55. Diabetes mellitus çalışma grubu.beşinci basım. Diabetes mellitus ve komlikasyonları tanı, tedavi ve izlem klavuzu-2011. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği.Ankara. 2011. s. 15.

56. Third Report of National Cholesterol Education Prıgram (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, abd Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106: 3143-421.

57. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003;348:383-93.

58. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14:1-40.

59. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation. 1999;100:1481-92.

60. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267-78.

61. Brewer HB Jr. Increasing HDL Cholesterol Levels. N Engl J Med. 2004;350:1491-4.

62. Grasso AW, Lipid dışı kardiyovasküler risk faktörleri (çeviri: C. Şabanoc). Atalar E. Üçüncü basım, Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabın'da. Ankara: Güneş kitabevleri;2010.s. 578-96.

63. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. Ann Intern Med. 2003;138:891-7.

64. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. Primer in preventive Cardiology.Dallas: American Heart Association; 1994: 93.

65. Hamdy O, Porramatikul S, Ozairi EA. Metabolic obesity: The paradox between visceral and subcutaneous fat. Current Diabetes Reviews, 2006 2:367-73.

66. Weintraub WS, Mauldin PD, Becker E, Kosinski AS, King SB . A comparison of the costs of and quality of life after coronary angioplasty or coronary surgery for multivessel coronary artery disease. Results from the Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST). Circulation. 1995;92:2831-40.

67. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. Circulation. 1995;91:2335-44.

68. Farrag A, Razek NA, Yousef G, Zaki A. Extracoronary Calcification May Help Prediction of Significant Coronary Atherosclerosis in Young Patients. Heart Mirror J. 2009;3;70-5.

69. Tolstrup K, Roldan CA, Qualls CR, Crawford MH. Aortic valve sclerosis, mitral annular calcium, and aortic root sclerosis as markers of atherosclerosis in men. Am J Cardiol. 2002;89:1030-4.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/195	
	PROTOKOL ADI	İzole Mitral Annuler Kalsifikasyonlu, İzole Dijeneratif Aort Kapak Kalsifikasyonlu ve Kombine Mitral Annüler ve Dejeneretif Aort Kapak Kalsifikasyonu Olan Hastalarda Klinik ve Koroner Anjiyografik Özelliklerinin Karşılaştırılması: Koroner Arter Hastalığı ile Olan Potansiyel İlişki	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Kenan YALTA	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 07/ 04** **Tarih:27.03.2013**
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Kenan YALTA'nın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. İbrahim ÖZYAMAÇ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E☐ H☑	E☑ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmokoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E☐ H☒	E☐ H☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E☐ H☑	E☑ H☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☒	E☑ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı