

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ARTER HASTALARINDA ÇOK KESİTLİ BT İLE
KORONER KALSİYUM SKORUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. TUNCAY TAŞKESEN

**TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ. DR. SAİT ALAN**

KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DİYARBAKIR 2008

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

01.08.2003 tarihinde Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta uzmanlık tüzüğü uyarınca eğitimine başlayan Dr.Tuncay TAŞKESEN'in yürütmüş olduğu ' Koroner Arter Hastalarında çok kesitli BT ile koroner kalsiyum skorunun karşılaştırılması'konulu uzmanlık tezi aşağıda isimleri yer alan Öğretim üyeleri tarafından değerlendirilmiş ve söz konusu tez, Tıp 'ta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

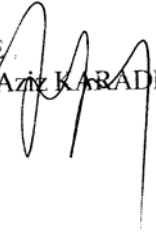
TEZ SAVUNMA TARİHİ:02.06.2008

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

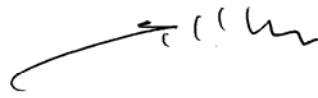
Başkan
Prof.Dr.Nizamettin TOPRAK



ÜYE
Doç.Dr.A.Aziz KARADEDE



ÜYE
Doç.Dr.Sait ALAN



TEŞEKKÜR SAYFASI

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince derin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, gerek mesleki gerekse sosyal anlamda hertürlü desteği esirgemeyen değerli hocamız, Sayın Ana Bilim Dalı başkanımız **Prof. DR. Nizamettin TOPRAK'a** teşekkür ederim.

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve benden hiçbir bilgi ve tecrübesini esirgemeyen **Doç.Dr. A.Aziz KARADEDE, Doç. Dr. Sait ALAN, Yrd. Doç. Dr Kenan İLTİMUR, Yrd. Doç. Dr Ömer ALYAN'a** teşekkür ederim.

Bu zor ve yorucu eğitim süresince iyi bir dayanışma içinde olduğum, birlikte güzel zamanlar geçirdiğimiz tüm **asistan arkadaşlara** teşekkür ederim. Kardiyoloji kliniğinde büyük bir gayret ve özveri ile çalışan **hemşire hanımlara, teknisyenlere ve yardımcı sağlık personeline de** teşekkür ederim. Yine tez çalışmalarımdaki yoğun çabalarından dolayı **Hanefi Şimşek ve Ali Tunç'a** ayrıca teşekkür ederim.

Dahiliye rotasyonum süresince her türlü bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Dahiliye Anabilim dalındaki hocalarıma ve asistan arkadaşlara teşekkür ederim.

Üniversitemizin ilerlemesine yaptığı katkılardan dolayı Rektörümüz **Sn. Prof. Dr. Fikri CANORUÇ'a** teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlığı konusunda benden hiçbir yardımını esirgemeyen değerli hocam sayın Doç. **Dr. Sait ALAN'a** teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Tezimin hazırlama sürecindeki yardımlarından dolayı Radyoloji Anabilimdalından **Prof. Dr Aslan BİLİCİ, Dr Kaan MERİÇ'e** ve Aile Hekimliği Anabilimdalı başkanı **Doç.Dr. İsmail Hamdi KARA' ya** teşekkür ederim

Tüm hayatım boyunca emeğini ve sevgisini hiç esirgemeyen **anneme ve kardeşlerime** minnettarlığımı ve sevgilerimi sunuyorum.

Bu çalışmamı; zorlu eğitim sürecinde çoğu kez zamanlarından çaldığım değerli eşim **Deniz** ve dünya tatlısı kızım **Helin'e** ithaf ediyorum.

Dr. Tuncay Taşkesen

İÇİNDEKİLER

I. Ön sayfalar

1.1. Kapak	
1.2. İç Kapak.....	I
1.3. Onay Sayfası.....	II
1.4 Teşekkür Sayfası.....	III
1.5. İçindekiler Dizini.....	IV
1.6. Şekiller Dizini.....	VII
1.7. Tablolar Dizini.....	VII
1.8. Kısaltmalar Dizini	VII

II. Özet sayfaları

1. Özet.....	IX
2. İngilizce Özet.....	X

III. Tez Metni

1 – Giriş ve Amaç.....	1
2 Genel Bilgiler.....	2
2.1. Koroner Arter Hastalığı.....	2
2.1.1 Ateroskleroz	2
2.1.1.1. Aterosklerozun Histo Patolojisi	2
2.1.1.2. Aterosklerozun patogenezi.....	4
2.1.1.3 Plak Aktivasyonu ve Klinik Sendromların Oluşumu.....	6
2.1.1.4. Aterogenezi Etkileyen Faktörler.....	7
2.1.2. Koroner Arter Hastalığının Klinik Prezantasyonları.....	9
2.1.2.1. Kronik Stabil Anjina Pektoris	9
2.1.2.2. Akut Koroner Sendromlar.....	10
2.1.2.2.1. Kararsız Anjinapektoris-NONQMI	10
2.1.2.2.2. ST Elevasyonu Myokard Enfarktüsü.....	12
2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Anjiografi.....	14
2.2. Koroner Arter Hastalığında Çok Kesitli BT.....	16
2.2.1. ÇKBT İle Sağlanan Yenilikler.....	18

2.2.2. ÇKBT’de Radrasyon Dozu.....	20
2.2.3. ÇKBT Anjiografi.....	21
2.2.4. ÇKBT İle Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi.....	22
2.2.5. ÇKBT Anjiografi İle By-PASS Greftlerinin Değerlendirilmesi	22
2.2.6. ÇKBT İle Aterosklerotik Plak Değerlendirilmesi.....	24
2.2.7. ÇKBT İle Stent Değerlendirilmesi.....	25
2. 3. Koroner Arter Kalsifikasyonu (CAC).....	27
2.3.1. Patofizyoloji.....	27
2.3.2. Epidemiyoloji.....	27
2.3.3. Koroner Arter Kalsifikasyon Tanısında Görüntüleme Teknikleri.....	28
2.3.3.1. Direkt Grafi.....	28
2.3.3.2. Fluoroskopi.....	29
2.3.3.3. Konvansiyonel Bilgisayarlı Tomografi.....	29
2.3.3.4. İntravasküler Ultrasonografi (IVUS).....	29
2.3.3.5. Trans Torasik – Trans Özofagial Ekokardiyografi.....	29
2.3.3.6. Elektron Beam Computer Tomografi(EBCT).....	30
2.3.3.7. Spiral BT – Çok Kesitli BT	32
2.3.4. Koroner Kalsiyum Skoru.....	32
2.3.5. Koroner Kalsiyum Skorunun Klinik Açısından Yorumlanması.....	35
2.3.5.1. CAC Ölçümünün Kardiyovasküler Risk Değerlendirmedeki Rolü	35
2.3.5.1.1. Asemptomatik Popülasyonda KAH Riskinin Değerlendirilmesi	35
2.3.5.1.2. Semptomatik Hastanın CAC Ölçümü İle Değerlendirilmesi.....	38
2.3.5.1.3. Semptomatik Hastada CAC Ölçümünün Diğer Kullanımları.....	40
2.3.5.1.4. Ateroskleroz Regresyonu ve Progresyonun Değerlendirmede Koroner BT	41
3. Gereç Ve Yöntem.....	42
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	42
3.2. ÇKBT CAC Skoru Değerlendirilmesi.....	43
3.3. Koroner Anjiografi	43
3.4. Klinik ve Laboratuvar Bilgileri.....	44

4.İstatistik.....	44
5. Bulgular.....	44
6. Tartışma.....	51
7 -Sonuç ve Öneriler.....	54
IV. Kaynaklar.....	55
V. Özgeçmiş.....	67

ŞEKİLLER

Şekil 1: CAC Skorunun Prognostic Değeri ile İlgili Meta-analiz.....	36
Şekil 2-Tüm Hasta Gruplarının Total Kalsiyum Skorlarının Karşılaştırılması.....	47

TABLolar

Tablo 1: Hastaların Klinik ve Laboratuar Özellikleri.....	45
Tablo 2: Hastaların Bazal Karakteristikleri.....	46
Tablo 3: Total Kalsiyum Skoru ile Korelasyon Analizi.....	47
Tablo 4: Total Kalsiyum Skoru Etkileyen Bağımsız Faktörler.....	48
Tablo 5. SAP ve AKS Hastalarının Laboratuar ve Klinik Sonuçları.....	49
Tablo 6: NCA ve KAH Grubunun Klinik ve Laboratuar Sonuçları.....	50

KISALTMALAR

ACE-İ:	Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
AHA:	Amerikan kalp Cemiyeti
AKS:	Akut Koroner Sendrom
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
Ca:	Kalsiyum
CABGO:	Koroner By pass Greft Operasyonu
CAC:	Koroner Arter Kalsiyum
CKMB:	Kreatinin Kinaz M Bandı
CRP:	C-reaktif protein
CT:	Computer Tomografi
ÇKBT:	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DKMP:	Dilate Kardiyomyopati
DM:	Diabetes Mellitus
EBCT:	Elektron Beam Computer Tomografi
EKG:	Elektrokardiyografi
ECHO:	Ekokardiyografi
FRS:	Framingham Risk Skoru
GP IIa-IIIb:	Glikoprotein II b-IIIa
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HÜ:	Houston Ünite
IDL:	Intermedier Dansiteli Lipoprotein
İKH:	İskemik kalp hastalığı
İKMP:	İskemik Kardiyomyopati
İMA:	İnternal Mammarian Arter
İVUS:	İntra Vasküler Ultrasonografi

İL :	İnter Löklin 1
JNC:	Joint National Commitee
İV:	İntravenöz
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MI:	Myokard İnfarktüsü
MIP:	Maximum İntensity Projection
MPR:	Multi Planar Reonstriksiyon
MPS:	Myokard Perfüzyon Sintigrafisi
MR:	Magnetik Rezonans
MSCT:	Multi Slice Bilgisayarlı Tomografi
NCA:	Normal Koroner anjiografi
NCEP:	Naitional Cholesterol Education Program
PCI:	Perkütan Koroner Girişim
PAI 1:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PDGF:	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
QCA:	Kantitatif Koroner aAnjiografi
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
Tn I,T :	Troponin I,T
UAP:	Unstabil Anjina Pektoris
VCAM 1:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VLDL:	Çok Küçük Dansiteli Lipoprotein

II. Özet sayfaları

ÖZET

Ateroskleroz zemininde gelişen KAH gelişmiş ülkelerde ve gittikçe tüm dünyada önde gelen mortalite nedenidir. KAH gelişimi kompleks ve kolay öngörülemeyen bir hastalık olup biyokimyasal, genetik ve çevresel bir çok faktörle ilişkilidir. KAH erken teşhis ve tedavisi ile ilgili invaziv, noninvaziv tanı metodları kullanılmaktadır. Noninvaziv tanı metodlarının kısıtlılıkları yeni tanı araçlarının kullanımını gündeme getirmiştir. ÇKBT nin yaygınlaşması ve yüksek doğrulukla koroner arter kalsiyum skorunu değerlendirmeye olanak sağlaması koroner arter kalsiyum skorunun KAH riskini ve prognozunu öngörmedeki yeri ile ilgili yeni tanı olanakları sunmuştur. Buda son zamanlarda bu konuda daha fazla çalışma ve veri toplanmasına yardımcı olmuştur.

Çalışmamızda KAH bulunan grupta NCA grubuna göre istatistiki anlamlılıkta artmış koroner arter kalsiyum skoru saptadık. Çalışma verilerimiz asemptomatik hastalarda KAH riskini öngörmede ve semptomatik olan düşük-orta riskli hasta grubunda konvansiyonel anjiyografi kararı vermeden önce ÇKBT ile değerlendirilecek CAC skorunun hastanın KAH riskini belirlemede önemli bilgiler sağlayabileceği yönündeydi. Böylelikle konvansiyonel koroner anjiyografi miktarı, işleme bağlı komplikasyon oranları ve maliyet azaltılabilir.

Çalışmamızda AKS lu hasta gurubu ile SAP hasta grupları arasında koroner arter kalsiyum skoru yönünden anlamlı fark saptayamadık. Bu nedenle kesitsel olarak değerlendirilen koroner arter kalsiyum skoru AKS gelişim riskini öngörmede yetersizdi. Bu konuda belkide aynı hasta grubunun koroner arter kalsiyum miktarındaki progresif artış akut kardiyovasküler olay ile ilişkili olabilir veya bazal koroner arter kalsiyum skoruna göre uzun süreli takip koroner arter kalsiyum skoru ile akut kardiyovasküler olay ilişkisini daha iyi değerlendirilebilir. Bu konuda yapılacak daha geniş ve iyi dizayn edilmiş çalışmalarla koroner kalsiyum skoru ile akut kardiyovasküler olay ilişkisi ile ilgili daha tatmin edici sonuçlara ulaşılabilir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, KAH, Koroner arter kalsiyum skoru

ABSTRACT

Comparing coronary calcium score in coronary artery disease patients with multi slice CT

Coronary artery disease (CAD) which developed by atherosclerosis is a primary cause of mortality in developed country and increasingly all over the world. The development of CAD is a complex and unpredictable disease, and is related to many factors including biochemical, genetic and environmental factors. Different invasive and noninvasive methods have been used for early diagnosis and treatment of CAD. Presence of limited noninvasive tools for diagnosis of CAD has caused to develop new diagnostic tools. Multi slice CT (MSCT) has become widespread and could evaluate CAC score with a high sensitivity, thus it has been a new opportunity to predict risk and prognostic value of coronary artery calcium (CAC) score in CAD. This has helped more publication and data to be collected on this field recently.

In our study have found that CAC score in CAD group was statistically significant more increased than NCA group. Our study data showed that, predicting CAD risk in asymptomatic patient and in symptomatic patient who had low or intermediate risk, before deciding to do coronary angiography, to evaluate CAC score by MSCT can give us important information about patient CAD risk. By this way the amount of conventional angiography, rate of complication caused by process and the cost may be decreased.

In our study there was no statistically significant difference of CAC score between ACS patient group and SAP patient group. We think that the CAC score which was evaluated cross sectional not enough to predict the development of ACS. Therefore progressive increase in the CAC amount of the same patient may be more useful in predicting the prognosis, or for this purpose following up the patient according to basic CAC score for a long time may increase the relationship between basic CAC scoring and acute cardiovascular event. In this field can be achieved more satisfactory result from the large and well designed new studies relationship between CAC score and acute cardiovascular event.

Key words: Atherosclerosis, CAD, CAC score

III. Tez Metni

1. Giriş ve Amaç

Ateroskleroz zemininde gelişen koroner arter hastalığı (KAH) batı toplumunda ve gittikçe tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. KAH gelişimi kompleks ve kolay öngörülemez bir hastalık olup biyokimyasal, genetik ve çevresel bir çok faktörle ilişkilidir KAH klinik prezentasyonlarının çoğunun asemptomatik popülasyonda aniden meydana gelmesi, klasik risk faktörlerinin ve bu amaçla yapılan risk skalalarının risk belirlemede sınırlılıkları bu amaçla farklı tarama testlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. Yine semptomatik hastalarda KAH varlığını ve şiddetini tespit etmede kullanılan noninvaziv yöntemlerin sınırlılıkları ve bu amaçla çoğunlukla koroner anjiyografi gibi invaziv yöntemlerin kullanımına neden olmaktadır. Koroner anjiyografinin invaziv bir işlem olduğundan kaynaklı komplikasyon riski ve maliyet artmaktadır.

İnvaziv olmayan tanı metodlarının değişen sensitivite, spesifite oranları ve farklı klinik durumlarda etkilenmesi KAH tanısında farklı non invaziv tanı metodlarını gündeme getirmiştir. Bu amaçla noninvaziv, EKG anormallliği, bazal segmenter duvar hareket kusuru, fiziksel aktiviteden etkilenmeyen ve total aterosklerotik yükü korele olan hızlı BT ile kalsiyum skorunun kullanımı gündeme gelmiştir.

Koroner arter kalsiyum(CAC) skoru ilk olarak elektron beam computer tomografi (EBCT) ile yüksek doğrulukla değerlendirilmiş. İlk dönemlerde bu alanda çalışmalar olmasına karşın EBCT nin sınırlı merkezde bulunması ve yüksek maliyeti CAC skoru kullanımını ve yaygınlaşmasını sınırlamıştır. Yapılan çalışmalar çok kesitli BT'nin de benzer doğrulukla CAC skorunu değerlendirdiğini göstermiştir. Çok kesitli BT nin son dekada yaygınlaşması ve kesit sayının artırılması ile görüntüleme tekniklerinin iyileşmesi KAH değerlendirilmesinde CAC skoru yeri ile ilgili yeni çalışmalar ve veriler sağlamıştır.

Çalışmamızda 64 kesitli BT ile daha önceden CAC skoru değerlendirilmiş olan, KAH farklı klinik tiplerindeki (stabil anjina pectoris, akut koroner sendrom) hasta gruplarında ve koroner arter hastalığı riski artmış semptomatik hastalarda koroner anjiyografi sonuçları ile CAC skoru arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Yine

çalışmamızda CAC skorunun koroner arter hastalığı prognozuyla ve diğer koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilişkisini değerlendirdik.

2. Genel Bilgiler

2.1. Koroner Arter Hastalığı

2.1.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz özellikle batı dünyasında ve gittikçe tüm dünyada en önde gelen mortalite nedenidir.(1) Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı karmaşık bir enflamatuvar ve fibroproliferatif cevaptır. (2–3)

2.1.1.1. Aterosklerozun Histo Patolojisi

Uzun süreli incelemeler sonucunda üç tip aterosklerotik plak tanımlanmıştır:

- Yağlı çizgilenme
- Fibröz plaklar
- Komplike lezyonlar

Yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesinden oluşur. Lipid damlacıkları, spesifik bir temizleyici reseptör ailesi tarafından alınan, okside olmuş veya toplanmış LDL den kaynaklanan kolesterol esterlerinden oluşur. Makroskopik olarak kan akımı yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülür. (4)

Fibröz plaklarda, lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hemde ekstrasellüler matrix içinde bulunur. İntima, düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matrix proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matrix, sub endotelial bölgede daha fazla miktarda bulunur ve plağın daha derin olan bölümünde, lipid ve enflamatuvar hücreleri kaplayan fibröz bir şapka oluşturur. Fibröz plaklar bir taraftan lipid ve enflamatuvar hücrelerin miktarı, diğer taraftan fibröz doku miktarı arasındaki dengeye bağlı olarak heterojendir.

Komplike lezyonlar lipidler, enflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak, hematoma veya kanama ve trombotik depozitlerde içeren plaklardır. Komplike lezyonlar daha çok fibröz plağın yırtılması sonucunda gelişir. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak bu lezyonlara bağlıdır. Daha yaşlı kişilerde

bu lezyonlar, çoğunlukla kalsiyum depozitleri içerir. Bu kalsiyum depozitlerinin pato-fizyolojik önemi belirgin değildir, ama bunlar, plakları daha kırılgan ve gerilme stresine yanıt olarak yırtılmaya daha eğilimli hale getirir.

Koroner aterosklerotik plakların gelişimi stabil değildir, her yağlı çizgilenme ileri lezyona dönüşmez ancak bir kısmının ileri lezyonlara değiştiği gösterilmiş. AHA damar lezyonları komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama öne sürmüştür.(5)

- Tip I lezyon: en erken lezyondur. Minör lipit birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.
- Tip II lezyon: makrofoj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuştur. Bu lezyonlarda az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipit dolu düz kas hücreleri de vardır.
- Tip III lezyon: Klasik patoloji tarafından, aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanan ilk safhayı yansıtır. Tip II den ayırt edici özelliği küçük ekstrasellüler lipit depozitlerinin varlığıdır.
- Tip IV lezyon: Bu grupta extrasellüler lipit miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolestrerol depozit havuzu oluşmuştur. Lipit çekirdeği, enflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Bu lezyonlar genelde yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını arttırır. Bu safhada orijinal lümen hacmini korumak için arterlerde yeniden yapılanma olur. Tip IV lezyonlar genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen İVUS, MR, MSCT vb ile bu lezyonların tanınması önemli olacaktır. Çünkü bunların hızla semptom oluşturan yırtılmalara yol açma durumu vardır.
- Tip V lezyon: Lipit çekirdeğini kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Bu fibrozis proliferen olan ve kollojen ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matrix proteinlerini salgılayan düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Kollojen çoğu zaman tip V lezyonların önde gelen özelliğidir. Tip V lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arterde remodeling ile kompanzasyon gerçekleşemez sonuçta lümen darlır. Tip V lezyon Tip IV lezyona göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen yırtılmaların çoğu halen bu lezyonda olmaktadır. Tip V lezyonlar genellikle lümeni istila ettiği

ve laminer kan akımını bozduğu için gerilim kuvvetlerine daha fazla maruz kalır.

- Tip VI: Trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Bu lezyonların gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve sub endoteliyal fibröz dokuda fissürler, erozyon ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Akut myokard infarktüsü ve kararsız anjina gibi klinik olaylar birkaç istisna dışında tip VI lezyonlara bağlıdır. Tip VI lezyon gelişmesi klinik semptomlar olmaksızın gerçekleşebilir. Koroner ateroskleroza olup non kardiyak nedenlere bağlı olarak ölen kişilerin otopsi incelemelerinde HT ve DM olanların %16 sında ve bu faktörleri olmayanların %8 inde yeni gelişmiş plak içi trombüs olduğu gösterilmiştir. Yırtılmış plak üzerindeki trombüsün çoğu fibrinolitik tarafından uzaklaştırılabilir ama materyalin bir kısmı plağın içine girebilir. Bu süreç anjiyografi ile görülen hızlı plak ilerleyişi vakalarının çoğundan sorumludur. Trombotik materyal yavaş yavaş düz kas hücreleri tarafından kolonize olur ve bu hücreler trombotik materyali fibröz dokuya dönüştürür. Bu iyileşme sürecinin sonucu olarak lezyon tip V morfolojisine geri döner.
- Tip VII ve VIII lezyonlar lipit içermeyen veya az miktarda lipit içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (Tip VII lezyonlar) veya ön planda kollojenden oluşan (Tip VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir. Tip VIII lezyonlar tip IV, tip V lezyonlara göre daha stabildir.

2.1.1.2. Aterosklerozun Patogenezi

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) arteriyal intima ya sağlam endotel tabakasından girer. Hiperkolesterolemide ,LDL miktarı eliminasyon kapasitesini geçer ve extrasellüler bir LDL havuzu oluşur .Bu durum LDL nin extrasellüler matrixteki proteoglikanlarla birleşmesi ile kolaylaşır.İntimal LDL enzimatik ve non enzimatik yolla oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisi ile okside olur.Bu durum proenflamatuar lipitlerin oluşmasına neden olur.Pro inflammatuar lipitler adezyon molekülü olan damar hücresi adezyon molekülü (VCAM 1) in endoteliumda

expresyonunu uyarır, komplemanı(C)i aktive eder ve kemokin salınımını uyarır. (6) Tüm bu faktörler adezyona ve mononükleer lökositler, özellikle monositler (MC) ve T lenfositlerinin girişine neden olur. Monositler makrofajlara diferansiye olurlar. Bu süreç oluşmakta olan lezyonda, lokal makrofaj koloni stimulan faktör uyarıcı faktör sekresyonu ile başlatılır.(7) Makrofajlar okside LDL yi içeri alan ve köpük hücrelerine dönüşen temizleyici reseptörleri (ScR) çalıştırır. Okside LDL nin makrofajlar tarafından alınması, bunun parçalarının antijen spesifik T hücrelerine sunulmasına yol açar. Bu durum proenflamatuar stokinlerin üretimine yol açar. Bu durum proenflamatuar sitokinlerin üretimine yol açan bir immun reaksiyonu başlatır. Bu stokinler interferon gama, TNF alfa ve IL 1 dir.

Yağlı çizgilenmeden aterosklerotik plağa ilerleyiş:

Yağlı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Ancak bazı yağlı çizgilenmeler gerçek aterosklerotik, fibrin ve yağ içeren plaklara dönüşürler.(8) Bu durum karakteristik olarak hemodinamik zorlanma bölgelerinde oluşur. Düz kas hücreleri subendoteliyal aralığa göç ederler, bölünürler ve extrasellüler matrixi sentezlerler. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini, endotelyal yüzeyden ayıran, fibröz bir şapka oluşur. (9)

Plakların fokal lokalizasyonu ışığında, arter duvarındaki lokal faktörlerin, düz kas hücrelerini aktive etmesi olasıdır. Büyüme faktörleri üzerinde durulmuştur. Temel fibroblast büyüme faktörü ve PDGF nin, invivo olarak pasif arteriyel düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyurabildiğini göstermiştir.

Bu nedenle yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşüm ile ilgili akla yatkın senaryo hemodinamik stresin ve /veya enflamatuar aktivasyonun trombositler ve /veya makrofajlardan PDGF salınımına neden olmasıdır. Bu durum düz kas hücrelerinin göç etmesini, bölünmesini ve fibröz şapkayı oluşturmasını uyarır. Lipit çekirdek fiziksel olarak endotelyal yüzeyden ayrılmıştır ve plak stabilize olmuştur. Bunun sonucu lümenin daralmasıdır.

Aterosklerotik süreçte primer olarak intimada lokalize olmasına rağmen arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Media tabakasında düz kas hücre göçüne bağlı atrofi ve sonuç olarak arter dilatasyonu olur. Son dönemden önce bile medya tabakasında remodeling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler

ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Sonuç olarak, arter, ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen, anjiyografik değerlendirmede oldukça normal görünebilir.

2.1.1.3 Koroner Arter Hastalığında Plak Aktivasyonu ve Klinik Sendromların Oluşumu

Lümen hacminin ilerleyici olarak azalması efor anjinası ve intermitan kladikasyo gibi klinik semptomlara yol açabilir. Akut klinik komplikasyonların gelişmesi genellikle ek bir patogenetik olayın gerçekleşmesini (plak üzerinde trombüs oluşumu) gerektirir. Bu durum oluştuğunda akut myokard infarktüsü, geçici serebral iskemik ataklar, beyin enfarktı, akut iskemik gangren gibi plak trombozuna bağlıdır.

Araştırmalar akut iskeminin başlamasında trombozun rolünü ortaya koymuştur. AKS bulunan hastalarda radyo aktif fibrin enjeksiyonu taze koroner trombuslara inkorporasyonu göstermiştir ve koroner arterlerin histopatolojik incelenmesi suçlu lezyonlar üzerinde mural trombüslerin saptanmasına olanak sağlamıştır. Bu lezyonların %80 ninde endoteliyumdan plağa geçen küçük fissürler bulunmaktayken buna karşın %20 sinde endotelyal deskuamasyon vardır.(10–11)

Damar yüzeyinde oluşan defektler, fissürler protrombotik subendotelyal yüzeye maruz kalınmasına yol açar ve hızlı bir şekilde trombozla sonuçlanır. Yırtılma bölgesi civarında bol miktarda aktive makrofaj, T hücreleri ve mast hücrelerinin bulunduğu gözlemlenmesi bu fissürlerin oluşmasında enflamasyonun rolü olduğuna işaret eder. Bu hipoteze göre: plağın enflamatuar hücreleri; pro enflamatuar lipitler, sitokinler, antijenler veya mikroorganizmalar tarafından aktive edilir. Ortaya çıkan enflamatuar aktivasyon, makrofaj aktivasyonu ile sonuçlanır. Bunun bir parçası olarak makrofajlar fibröz şapkanın kollojenini sindiren enzimler olan matrix metaloproteinazları salgılar. Enflamatuar bölgede bulunan proenflamatuar sitokinler kollojen ekspresyonunu baskılayarak kollojen liflerinin yeniden kurulmasını önler. Bu da ortaya çıkan protrombotik ortam ile akut iskemik olayların gelişimini sağlar.

2.1.1.4. Aterogenezi Etkileyen Faktörler

Bireyin proaterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını (plak oluşması) etkileyerek KAH gelişip gelişmeyeceğini belirler. Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için yüksek serum total kolesterol ve LDL, düşük serum HDL kolesterol, sigara, yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır.(12) Tedavi edilmediği takdirde bu majör risk faktörlerinden herhangi biri klinik hastalığa yol açabilir.

- LİPOPROTEİNLER:

Yüksek serum total ve LDL kolesterol ile düşük serum HDL kolesterol KAH için bağımsız majör risk faktörleridir.(12) Total ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse aterosklerotik olay görülme riski o kadar yüksektir. Ateroskleroz LDL, IDL, VLDL gibi düşük yoğunluklu lipoproteinlerin intimaya girmesi, birikmesi ve modifiye edilmesi ile oluşur. HDL damar duvarından kolesterolün uzaklaşmasını sağlayarak koruyucu etki gösterir. Yüksek plazma lipoprotein (a) konsantrasyonları İKH için yüksek riskli bireyleri tanımlar.

- SİGARA:

Sigara hem yüksek riskli (13) hem de düşük riskli (14) toplumlarda aterosklerozla ilişkili klinik olaylarda majör ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür. Sigara içme patogenetik olarak kolesterole bağlı bir risk faktörüdür ve diğer risk faktörleriyle sinerjistik yönde etki ederek KAH riskini artırır. Sigaranın aterojen değil trombojen olduğu lehine güçlü kanıtlar vardır. Bu nedenle sigaranın stabil anjina için değil miyokard infarktüsü için güçlü bir predüktör olduğu düşünülmektedir.(15)

- HİPERTANSİYON:

Sistemik arteriyel hipertansiyon patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte KAH için bağımsız majör bir risk faktörüdür. (16) HT aterosklerozu doğrudan kan basıncının artmasıyla hızlandığı genel kabul edilen görüştür. Ancak bölgesel renin anjiyotensin sistemleri ile üretilen anjiyotensin II gibi eşlik eden hormonal değişikliklerinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Kan basıncı ne kadar yüksekse postmortem aorta, koroner ve serebral arterlerde ateroskleroz o kadar şiddetlidir. Framingham çalışmasına göre KAH

öngörmede nabız basıncı sistolik ve diastolik basınçtan daha değerlidir. Normal basınçtan daha yükseğine maruz kalmadıkları takdirde venlerde ateroskleroz gelişmez, pulmoner HT sözkonusu değilse pulmoner arterlerde hiç bir zaman ateroskleroz oluşmaz, düşük basınçlı pulmoner turunkustan köken alan koroner arter anomalilerinde yüksek basınçlı aorttan köken alanlara göre çok daha az ateroskleroz gelişir.(17–18)

- **DIYABETES MELLITUS (DM)**

KAH oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir.(19) Total kolesterol düzeyi 4 mmol olduğu toplumlarda diyabeti olanlarda bile aterosklerotik olaylar seyrekler.(16)DM koroner arter hastalığı riskini kadınlarda 7, erkeklerde 2–3 kat artırır.(20)

Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırlardaki glikoz düzeyleride aterosklerozla ilgili hastalıkların artmasıyla ilişkilidir. (21–22) Koroner arterlerin diyabette daha yaygın etkilendiği ve hastalığın daha distale uzanabileceğine dair hem patolojik hemde anjiyografik deliller bulunmaktadır. (23) DM de trombosit aktivitesi artar, fibrinojen düzeyi ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI–1) düzeyleri yükselir.(24) Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan plak rüptüründen ziyade endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir.(25)

- **CİNSİYET**

Her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı KAH erkeklerde kadınlardan 10–15 yaş erken başlar. Premenapozal dönemde östrojen koruyucu faktör olabilir. Menapozla birlikte kadında LDL düzeyi yükselmeye başlar, HDL de artma durur veya biraz düşer.(26)60 yaş sonrası erkek ve kadında ölümün önde gelen nedeni KAH olmaktadır.

- **YAŞ**

Yaş KAH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür.65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik farklılıklardan bağımsız şekilde, ateroskleroz oluşumu yaşla giderek artar.(27) Ateroskleroz ve stabil anjınının 65 yaşından sonra daha az belirgin artmasına karşı yeni gelişen kalp krizlerinin çoğu özellikle kadınlarda olmak üzere 65 yaşından sonra görülür .(28) KAH mortalitesi yaşla birlikte artar. Yine yaşla birlikte arter

sertleşmesiyle artan nabız ve sistolik kan basıncı myokard infarktüsü ve koroner ölümü öngören güçlü parametrelerdir.(29)

2.1.2. Koroner Arter Hastalığının Klinik Prezantasyonları

2.1.2.1. Kronik Stabil Anjina Pektoris (SAP) Patofizyolojisi:

Kronik stabil anjina pektoris terimi, fiziksel veya emasyonel stres ile birlikte göğüs ve çevresindeki bölgelerde myokard iskemisine bağlı olarak basınç veya boğulma hissi varlığı ve bu semptomların istirahat veya sublingual nitrogliserin ile hemen düzelmesidir.(30–31) Myokardial oksijen gereksinimi ve desteği arasındaki bir dengesizlik miyokardial iskemi ve anjinal ağrıdan sorumludur.(32) Kronik stabil anjinası olan hastaların çoğunda, gereksinimin arttığı dönemlerde, myokardial kan akımının azalmasından sorumlu olan lezyon, bir veya birden fazla koroner arterde ciddi (damar lümenini >%70 inden fazlasında daralması) aterosklerotik daralmadır (30–33).Kronik stabil anjinası olan hastalarda otopside, epikardiyal arterin birinde veya birden fazlasında ciddi aterosklerotik daralma bulunur. Bu ciddi lezyonlar, genellikle plak rüptürüne eğilimli olmayan karmaşık aterosklerotik materyelden oluşur.(34) Stabil anjinası olan hastalarda ateroskleroza bağlı daralma dışında aterosklerozun neden olduğu endotel disfonksiyonuda myokardial iskemide rol oynamaktadır.(35) Bu durum egzersiz ve emosyonel stres esnasında epikardiyal stenotik aterosklerotik plağın paradoksal vazokonstriksiyonundan ve iskemik myokarda giden kan akımının daha da azalmasına neden olmaktadır.

Tanı –tedavi:

Birçok ayrıntılı tanı tekniği bulunmasına karşın ayrıntılı anamnez tanıda çok önemlidir. Göğüs ağrısının karakteri ağrıyı presipite edici ve rahatlatıcı faktörler dikkatli soganmalıdır. Bunun dışında egzersiz EKG stres testi(36), myokard perfüzyon sintigrafi (30–38), stres EKO (39) gibi non invaziv stres testlerinden faydalanılır. İnvaziv olmayan testleri yapamayan veya non invaziv test sonuçları iskemi yönünden pozitif saptanan veya tanı koyduramayan durumlarda tanıyı kesinleştirmek için koroner anjiyografi gerekebilir.(40)

Kronik stabil anjinalı hastalarda tedavi hedefleri:

- Anjinal semptomların şiddetini ve süresini azaltmak ve egzersiz süresini (fonksiyonel kapasite) artırmak
- Eşlik eden risk faktörlerinin tedavi edilmesi
- Akut koroner sendrom gelişim insidansını azaltmaktır.

Bu amaçlara ulaşmak için anti iskemik ajanlar, anti agregan ajanlar, lipid düşürücü ajanlar, antihipertansif ajanlar ve çeşitli revaskülarizasyon(koroner anjioplasti, koroner bypass) stratejileri uygulanmaktadır.(40)

2.1.2.2. Akut Koroner Sendromlar (AKS)

Akut koroner sendrom, bir koroner arterin kan akımında, arterin beslediği myokard bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm durumları içerir. Bu nedenle akut koroner sendrom akut myokard infarktüsü, anstabil anjina pectoris ve hatta ani myokard infarktüsüne bağlı bir aritmiye bağlı ani ölümü içerir. Çoğunlukla Q dalgası myokard enfarktüsüne dönüşen ST elevasyonlu myokard infarktüsü, çoğunlukla bir koroner arterde kolleteral ile kompanse olamayan ve tıkalı arterin beslediği bölgede transmural myokard infarktüsüne yol açan persistan total oklüzyon ile açıklanır. Çoğunlukla non Q dalgası myokard enfarktüsüne dönüşen non ST elevasyon myokard enfarktüsü ve minör myokard hasarı ile birlikte veya tek başına anstabil anjina, ensık olarak, koroner kan akımında ciddi bozulmaya veya geçici kesintiye yol açan trombotik bir stenoza bağlıdır.

2.1.2.2.1 Kararsız Anjinapektoris-NONQMI

Patofizyoloji:

Ateroskleroz kronik ve inflamatuvar bir süreçtir.(41) Olgun aterosklerotik plakta iki temel öge tanımlanabilir: bunlar yumuşak lipidden zengin kor ve sert kollojenden oluşan sklerotik doku fibröz şapkadır.(42) Plakta iki türlü koroner trombozu uyarır. Bunlar fibröz şapkanın mekanik olarak rüptürü veya plağı kaplayan endotelyumun yüzeyel erozyonu ile olur. Aterosklerotik plağın rüptürü sonrası kan elemanları ile temas eden lipid içeriği ile birlikte koagülasyon kaskadı aktive olur. Oluşan trombusa bağlı olarak hızlı bir şekilde koroner kan akımı azalır. Hastalığın

akut fazında suçlu lezyonu, yeni oluşmuş plak fissürünü ve taze koroner trombüsü göstermek mümkündür.

Bu hasta grubu genellikle yaşlıdır ve çoğunlukla daha eski stenotik lezyonlar ve oklüzyonların sonucu olarak daha önceden oluşmuş kollateral damarları vardır. Bu nedenle %75 in de ciddi koroner stenoz gözlenen hastalarda otopside non transmural ve sub endokardiyal myokard hasarı gözlenir. ST elevasyonlu Q dalgalı MI de genelde kolleteral dolaşım yetersiz olduğundan transmural myokard hasarı görülür.(43)

Klinik:

Anamnez tanı koymada son derece değerlidir. Çoğunlukla kliniği son iki ay içinde gelişen, fiziksel aktiviteyi kısıtlayan anjina veya daha önceden var olan stabil anjinal ağrının süre ve şiddetinin artması olarak ve genellikle istirahatde devam eden göğüs ağrısı olarak yansır.

Tanı:

Elektrokardiografide anjinal semptomlarla birlikte ST, T dalga değişiklikleri görülmesi tanıyı güçlü bir şekilde destekler. Elektrokardiografi hem tanısal hemde prognostik bilgiler verir.

Non ST elevasyonlu MI 'ın UAP dan ayırt edilmesi myokard hasarının biyomarkırlarının ölçülmesi ile myokard nekrozunu gösterme kabiliyetine bağlıdır. Semptom başlancında 4–6 saat sonra yükselen CK-MB, Tn I,TnT değerleri anjina ve EKG ile birlikte ise tanıda altın standart olarak değerlendirilir. Böylece Non ST elevasyonlu MI UAP tan ayırt edilmesi de sağlanabilir.

Ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilip duvar hareketleri değerlendirilerek iskemi lehine bulgular elde edilebilir. Ancak duvar hareket bozukluğunun ne varlığı ne de yokluğu diagnostik değildir.

Koroner anjiyografi diagnostik ve prognostik bilgiler verir. Koroner anjiyografi kararsız koroner sendromlarda stabil anjinalı hastalara göre daha az prognostik bilgi verir. Kararsız koroner sendromlarda prognozu değerlendirmede kardiyak markır yükselmesi, yaş vb. klinik bulgular daha değerli bilgiler verir. Koroner anjiyografide karmaşık plak morfolojisi ve koroner arter trombüsleri anstabil anjinası olanlarda

stabil anjinası olanlara göre daha fazla görülür. Koroner anjiyografi medikal tedavi ile stabilize olmayan veya klinik başvuru esnasında yüksek risk kriterleri taşıyan hastalarda perkütan koroner girişim amacıyla uygulanır.

Tedavi

Tedavinin temel hedefleri, semptomları azaltmak, yaşamı uzatmak, myokard hasarını azaltmak ve tekrarını önlemektir. Bu amaçla genellikle anti iskemik ilaçlar, trombosit inhibitörleri ve anti koagülanlar ve gerektiğinde PCI veya CABG gerçekleştirilir. (44)

- Ağrının giderilmesi (opioidler, oksijen, nitrat)
- Antiiskemik tedavi: Beta blokerler, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, PCI
- Tromboz tedavisi: aspirin, tienopiridin, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, GP II b-IIIa antagonistleri
- Kalp yetmezliğinde: diüretikler, nitratlar, ACE-I

2.1.2.2.2. ST Elevasyonu Myokard Enfarktüsü

Patofizyoloji:

Histo patolojik çalışmalar lipid yüklü koroner plağın rüptürünün akut koroner trombozu başlatabileceği gösterilmiştir.(45) 1970 lerdeki anjiyografik gözlemler, pek çok transmural myokard enfarktüsü vakasının major bir epikardiyal koroner arterde total oklüzyon nedeniyle oluştuğu gösterildi.(46) Akut myokard enfarktüsü gelişiminde sirkadien ritm gözlenir. Sabah saatlerinde sık görülmesi, sabah saatlerinde artmış sempatik aktivite, kanda hiperkoagülabilité ve trombositlerde hiperaktivite ile birliktedir. Bu durum artmış arteriyel tromboz eğiliminin patofizyolojik rolünü gösterir.(47) Şiddetli arteriyel daralmaya neden olmayan bir aterosklerotik plak rüptürünün akut trombotik oklüzyona yol açabileceği teorisi akut myokard enfarktüsü geçiren birçok hastada önceden iskemi lehine semptomun olmamasını açıklar, yine litik tedavi sonrası bir çok hastada semptom veya indüklenebilir myokard iskemisi gözlenmez.

Klinik:

Akut myokard enfarktüsünün klinik prezentasyonu klasik veya sinsi olabilir. Çoğu hastada ani başlangıçlı tipik göğüs ağrısı olur, ağrının süresi 30 dk'nın üzerindedir. Anksiyete, bulantı, kusma ve terleme semptomları çoğulukla göğüs ağrısına eşlik eder. Enfarktüsün yaygınlığına ve komplikasyonlara bağlı olarak hastalar, ciddi solunum sıkıntısı, soğukluk, taşikardi vb. fizik muayene bulguları ile başvurabilir.

Tanı

Akut myokard enfarktüsünde hastanın öyküsü majör erken tanı aracıdır. Diğer tanı teknikleri akut myokard enfarktüsünün erken saatlerinde sadece destekleyicidir.

Elektrokardiografi akut myokard enfarktüsü şüphesi olan hastada temel tanı sağlar. EKG'de ST segment elevasyonu ve klinik tablo varsa genellikle transmural myokard enfarktüsü lehine değerlendirilmelidir. Akut myokard enfarktüsü ile başvuran hastanın %10'unun EKG'si normaldir. Bu nedenle klinik öykü EKG'den daha değerlidir.

Biyokimyasal markırlar uzamış iskemiye bağlı myokardial hücrelerin içeriğini kaybetmesi ve bunların kana karışması ile tanımlanır. Myokard nekrozu lehinedir. CK-MB bu amaçla kullanılan semptom başlangıcından 4–6 saat sonra kana salınan ilk myokard enzimidir. Yine myokarda spesifik kontraktil protein olan Tn I, TnT semptom başlangıcından 4–6 saat sonra salınır ve tanıda değerlidir. AST ve LDH günümüzde kullanılmayan, nekrotik myokarddan salınan ancak myokarda spesifik olmayan biyomarkırlardır.

Tedavi:

Akut myokard enfarktüsü şüphesi taşıyan hastada ani koroner ölüm riski yüksek olduğu için acil önlemler alınmalı ve erken tedavi planlanmalıdır.(48)

- Primer önlemler: Hasta monitörize edilmeli, koroner yoğun bakım ünitesine alınmalı ağrı ve anksiyetenin rahatlatılması, oksijen desteği sağlanmalı
- Hastada revaskülarizasyon kararı verilip:
 - Primer PCI planlanmalı

-Primer PCI imkanı yoksa veya hasta uygun değil ise trombolitik tedavi (streptokinaz, tpa, tenekteplaz, reteplaz vb.) başlanmalıdır.

-Revaskülarizasyon stratejisine göre antikoagülan tedavi (heparin infüzyonu)

-Antiiskemik tedavi (beta bloker, nitrat)hastanın kliniği göz önüne alınarak başlanmalı

-Anti trombositer tedavi(aspirin, tienopiridin, GP II b-IIIa antagonistleri)

Akut dönem sonrası hastalar risk faktörleri yönünden tedavi edilip egzersiz, diet, medikal tedavi ve rehabilitasyon programlarına alınır.

2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Anjiyografi

Koroner arteriyografi halen koroner arter hastalığı tanısında kullanılan metodların karşılaştırıldığı bir standarttır. Hastalardaki koroner anatomiye belirlemede öncelikli metoddur.

İşlem tekniği:

Sones tarafından 1948 de selektif koroner arteriyografinin güvenli ve güvenilir bir metodunu geliştirmesi ile koroner arteriyografinin modern çağını açmış oldu. (49) 1953 te Seldinger ve daha sonra 1967 yılında amplatz, judkins tarafından geliştirilen modifiye edilmiş kateterler ile işlem kolaylığı, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği artmıştır. (50–51) Judkins tekniğinde femoral artere inguinal ligament altından ponksiyon sonrası yerleştirilen kılıf sonrası klavuz tel üzerinden sağ ve sol koronerler için geliştirilmiş özel kateterlerle bu koroner arterlere opak madde enjeksiyonu ile koroner damar traseleri değerlendirilir. Opak madde enjeksiyonu manuel olarak 2–4 ml /sn hızla sağ koronere 2–6 ml ve sol koroner artere 7–10 ml opak enjekte edilerek değerlendirilir. Ayrıca sol ventrikülografi için geliştirilmiş pigtail ile sol ventrikülografi yapılarak sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilir. Bu işlemi güvenli, güvenilir ve tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirmek için bazı uygulama ve yorumlama prensipte uymak gerekir.(52)

Film kayıtları tüm koroner arterler uzunlukları boyunca görülebilecek ve lezyonlar saptanabilecek şekilde birkaç farklı açıdan yapılmaktadır. Ön-arka, sağ ön oblik, sol ön oblik, kranial, kaudal ve bu açıların kombinasyonu ile istenen koroner arter ve segmenti dikkatlice değerlendirilir.

Klinik kullanımı:

Koroner arteriografi koroner arterleri ve buradaki darlıkların yerini, ciddiyetini ve şeklini anatomik olarak belirlemenin yanı sıra, distal damarların özelliklerini ve koroner akım indeksini, kolleteral damarları ve fonksiyonel önemini gösterir.(53) Koroner anjiyografi ile sadece koroner arter hastalığının tanınması değil tedavi stratejisi açısından da değerlendirilir. Lezyon tanımlanırken major ve minör yan dallarla ilişkisi tanımlanmalı, trombüs varlığı ve o bölgedeki kalsifikasyon değerlendirilmelidir. Yine stenotik lezyonların distali ve kolleteral dolaşımı cerrahi revaskülarizasyon için önemli bilgiler vermektedir. İntrakoroner trombüsler görülebilir, ancak anjiyoskopik çalışmalar koroner arteriyografinin trombüs saptanması için duyarsız bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak koroner arteriyografi ile koroner spazm provakasyonlar ile kesinleştirilebilir.(54–55)

Koroner darlıkların değerlendirilmesi:

Koroner anjiografinin görsel incelenmesi geleneksel olarak koroner arter darlıklarının ciddiyetini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır.(56–57) Ölçü için diyastol sonu en ciddi darlığı gösteren kare kullanılır. Kesitsel alandaki azalma fizyolojik önem taşırken çap darlığı AHA'nın koroner arter darlıklarını derecelendirirken çap metodu kullanılması önerisi ile uyumludur.(58) Koroner arter lümeni sirküler ve egzantrik olduğundan lezyon alanın stenozu çaptan daha fazladır. Çapta %50 daralma kesitsel alanda %75 lik azalma ve çapta %75 lik azalma kesitsel alanda %90 lık azalmaya eşittir. Görsel değerlendirme ile normal koroner arterler ve ciddi darlıklar kolayca değerlendirilken, orta düzeydeki darlıkların değerlendirilmesinde güçlükler ve farklılıklar yaşanmaktadır. Görsel değerlendirilmenin bir kısıtlılığı lezyonun bulunduğu bölgedeki daralma normal damar çapı ile kıyaslanarak belirtiliyor. Darlığın karşılaştırıldığı segmentte tübüler daralma varlığında darlığın derecesi daha az değerlendirilebilir.(59–60) Yine proksimal segmentlerin daha geniş çaplı olmasında darlığı değerlendirmeyi güçleştirebilir. Bu değerlendirme güçlükleri uzmanlar arasında darlıkların farklı değerlendirilmesine neden olmaktadır. Birden fazla kişi tarafından değerlendirme sonuçları iyileştirmektedir. Kantitatif koroner anjiyografi (QCA) olarak bilinen koroner görüntülerle dijitalize edilebilen, sınırları, çapları ve yatay kesit alanları

hesaplanabilir bir yöntemle darlık derecesi belirlenir.(61) QCA fazla zaman alması ve donanım gerektirmesi nedeniyle çalışmalarda kullanılmasına rağmen klinik pratikte görsel değerlendirmenin yerini tam alamamıştır. Yine ölçüm yapılacak karenin ve hangi segmentin seçileceğine karar vermek bu yeni yönteminde subjektif yönleridir.

Komplikasyonlar:

Her invaziv işlemde olduğu gibi koroner arteriyografi ile uygulanan hastalar içinde sınırlı riskler söz konusudur. Riskin büyüklüğü anjiyografiyi yapan uzmanın becerisi, klinik semptomların stabilitesi ve koroner hastalığın yaygınlığı ile ilişkilidir. En önemli komplikasyonlar inme, myokard enfarktüsü ve ölümdür. Koroner arteriyografi mortalite oranı %0,007 ile %0,1 arasında değişmektedir. Yine bu oranlar tek damar hastalığında %0,05, iki damar hastalığında %0,07, üç damar hastalığında %0,12 ve sol ana koroner darlıklarında %0,8 olarak saptanmıştır.(62–63)

Diğer önemli komplikasyonlar vasküler tromboz, emboli, kanama, enfeksiyon, kontrast madde nefropatisi, ilaçlara veya kontrast maddeye karşı alerjik reaksiyonlardır.

2.2. Koroner Arter Hastalığında Çok Kesitli BT (ÇKBT)

Koroner arter hastalığı tanısında EKG, eforlu EKG, ekokardiyografi, myokard perfüzyon sintigrafi gibi tanı araçları kullanılmakta ve bu tetkiklerle koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalara konvansiyonel koroner anjiyografi uygulanmaktadır. Koroner anjiyografinin avantajı yüksek uzaysal ve temporal resolüsyon sağlamanın yanında koroner kan akımında hemodinamik bozukluğa neden olan lezyonların işlem esnasında anjioplasti ve stentleme gibi revaskülarizasyon yöntemi ile giderilebilmesidir.

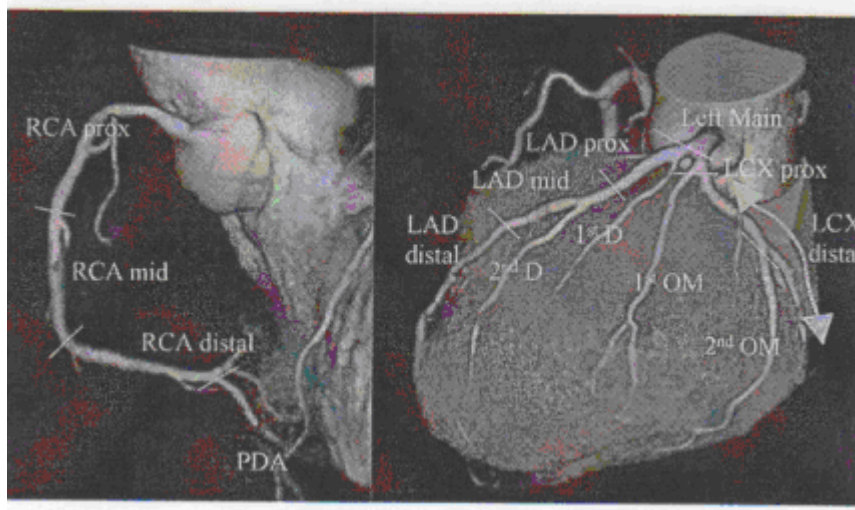
Koroner anjiyografinin dezavantajı işlemin invaziv oluşu, koroner damar duvarındaki aterosklerotik lezyonun iyi değerlendirememesi, işlem anında istenmeyen komplikasyonların meydana gelebilmesidir. Yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi uygulanan hastaların yaklaşık %25 in de koroner patoloji saptanmadığı, hastaların %66 sında girişim gerektirmeyen koroner arter hastalığı saptandığı gösterilmiştir.(64)

Bu nedenle son 20 yıldır yüksek sensitivite ve spesifite gösteren, tekrarlanabilirliği olan, invaziv olmayan, koroner arter hastalığını belirleyerek sadece endovasküler veya cerrahi yöntemlerle revaskülarizasyon ihtiyacı olan ileri evre aterosklerotik hastalıklı vakaların seçilmesine olanak tanıyan tanı araçları geliştirilmeye çalışılıyor. Bu nedenle MR, elektron-beam CT ve ile çalışmalar yapılmıştır.

BT ile diğer organ ve yapıların daha erken görüntülenebilmesine karşın kalbin fizyolojik sistolik ve diyastolik hareketleri ve koroner arterlerin ince ve tortiyöz yapısı nedeniyle kardiyak yapıların görüntülenmesi gecikmiştir.(65)

Bu amaçla ilk olarak 1982 yılında ilk olarak elektron-beam tomografi kullanılmıştır; ancak sadece kardiyak değerlendirmeye spesifik olması ve her üç düzlemde eşit rezolüsyonlu görüntü elde edilmemesi bu tekniğin kullanımını sınırlamıştır.

Günümüzde çok sayıda görüntüyü aynı anda alabilen, ÇKBT ile koroner arterler ve kalbin diğer yapıları ve büyük damarın görüntülenmesi gittikçe mümkün olmaktadır. Bu nedenle geliştirilen 1998 yılında 4 dedektörlü, 2002 yılında 16 dedektörlü ÇKBT geliştirilmesi ile koroner BT anjiyografi yaygınlaşmıştır. Günümüzde 16 -64 kesitli BT ler bu amaçla kullanılmaktadır.(resim1)



Mariko Ehara ve ark. Circulation Journal Vol 70 564–712006

Resim1:64 ÇDBT ile koroner arterlerin görüntülenmesi.

2.2.1. ÇKBT İle Sağlanan Yenilikler

ÇKBT ile koroner arterlerin değerlendirilmesini sağlayan yenilik aynı anda çok sayıda görüntü alınabilmesi dışında zamansal çözünürlükteki hızlanma (bir görüntünün alınma süresi), uzaysal çözünürlükteki artış (görüntüdeki birbirinden ayrılabilen en yakın iki nokta),EKG eşliğinde görüntü alınabilmesi ve alınan görüntüler üzerinden istenen her düzlemde değerlendirme yapmayı sağlayan reformat tekniklerinin gelişmesidir.

Zamansal (temporal) rezolüsyondaki artış kalp hareketine bağlı artefaktların azalmasını sağlamıştır. İlk geliştirilen BT ile görüntü alınması dakikalar sürerken 1993 yılında kullanıma giren helikal BT ile bu süre 1 sn, 4 dedektörlü BT ile 250 msn, 16 dedektörlü BT ile 210 msn, 64 dedektörlü BT ile bu süre 165 msn ye düşmüştür. Teorik olarak tüm kalp hızlarında koroner arterlerin hareket artefaktı olmaksızın görüntülenmesi için gereken zaman rezolüsyonu 50 msn altında olması gerektiği bilinmesine rağmen 64 dedektörlü BT ile 75 /dk, 16 dedektörlü BT ile 70 / dk altındaki kalp hızlarında orta ve geç diastolik kalp fazında tüm koroner arterlerde görüntü alınabilmektedir.

ÇKBT ile aksiyel ve longitudinal düzlemde eşit uzaysal rezolüsyon sağlanması ince ve tortiyoze seyirli koroner arterlerin yeterli düzeyde değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

16 dedektörlü BT ile 0,75mm, 64 dedektörlü BT ile 0,65 mm uzaysal (spatial) rezolüsyon sağlanmaktadır. Elde edilen izotropik uzaysal rezolüsyon sayesinde reformat teknikleri kullanılarak, istenen her düzlemde görüntü kalitesini kaybetmeden reformat görüntüler elde edilebilmektedir.

Yukarıda belirtilen ölçümlere göre invaziv kateter bazlı anjiyografide temporal rezolüsyon 6 msn ve uzaysal rezolüsyon 0,25mm dir. Non invaziv görüntüleme ile bu değerlere ulaşmak mümkün olmamakla beraber çok edektörlü BT ile görüntüleme tekniği iyileştirilmiştir.

Günümüzdeki çok kesitli BT ile rezolüsyon düzeyi ile aterosklerotik hastalık yaygınlığı ve stenoz düzeyinin hemodinamik etkisi doğru olarak ölçülebilir, ancak stenoz yüzdelerinin belirlenmesinde halen güçlükle karşılaşmaktadır.

ÇKBT ile kalp siklusunun aynı fazında görüntü alınabilmesi için çekim EKG eşliğinde yapılır. Burada iki yöntemle çekim yapılabilir. Bunlar prospektif tetikleme

ve retrospektif gating yöntemidir. Prospektif tetikleme günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Prospektif tetikleme ile EKG deki R dalgasından sonra geç diastolik faza denk gelecek kadar gecikme verilmesini takiben görüntüleme otomatik olarak yapılır. Prospektif tetikleme ile sadece kalbin bir fazında görüntü elde edilir ve işlem esnasında hasta kalp hızında değişiklik olursa koroner arterlerin değerlendirilmesi basamak artefaktları nedeniyle zorlaşır.(66) Günümüzde retrospektif gating yöntemi tercih edilmektedir. Bu yöntemle EKG eşliğinde sürekli çekim yapılır. Tetkik bittikten sonra kalp siklusunun istenen herhangi bir fazında alınan görüntüler bir araya getirilerek değerlendirilebilir.(67) Koroner arterlerin değerlendirilmesi amacıyla orta ve geç diastolik fazdaki görüntüler bir araya getirilirken, kalbin fonksiyonel değerlendirilmesi amacıyla diastol sonunda ve sistol sonunda alınan görüntüler değerlendirilerek ejeksiyon fraksiyonu, atım hacmi gibi fonksiyonel parametreler özel analiz programları yardımıyla hesaplanabilir. Retrospektif gatingin dezavantajı tetkik esnasında sürekli tarama yapıldığından radyasyon dozunda artışa sebep olmaktadır.(68)

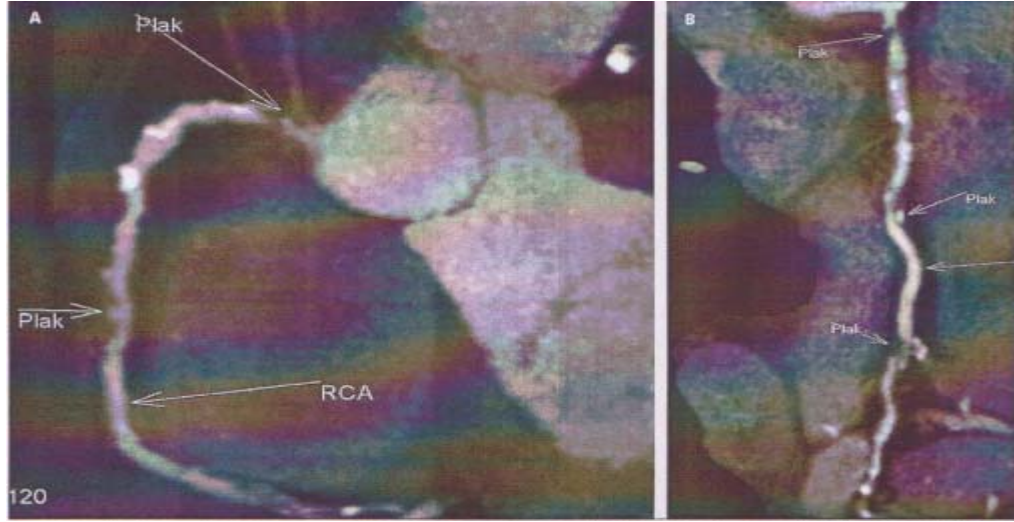
Zamansal rezolüsyondaki artış ile beraber eş zamanlı alınan görüntü sayısında hesaba katıldığında ÇKBT ile görüntüleme hızı oldukça artmıştır. Tetkik süreleri de bu hızlanmaya bağlı artmıştır. Koroner arterleri değerlendirme 4 dedektörlü BT ile 45–65 sn iken 16 dedektörlü BT ile 20 sn, 64 dedektörlü BT ile 5 sn dir.

ÇKBT esnasında solunum hareketlerine bağlı artefaktların azaltılması için hastanın nefesini tutması gerekmektedir. Çekim sürelerinin kısalması ile hasta uyumu da artmıştır. Yine nefes tutma esnasında kalp hızını değerlendiren çalışmalarda; nefes tutulması sonrası ilk olarak kalp hızının arttığı sonrasında yaklaşık 20 sn süreyle sabit kaldığı hatta azaldığı gösterilmiştir. Sonrasında kalp hızı tekrardan artmaktadır. Bu nedenle çekimin plato fazındaki 20 sn de yapılması gerekir. Bu nedenle de günümüzde bu çekime uygun olan 16 veya 64 dedektörlü BT ile koroner arterler değerlendirilebilir.

Tetkik süresinin kısalmasına bağlı olarak kullanılan kontrast miktarda azalmaktadır. 4 dedektörlü BT ile 160 cc opak kullanılırken 64 dedektörlü BT ile bu miktar 80 cc ye düşmüştür.

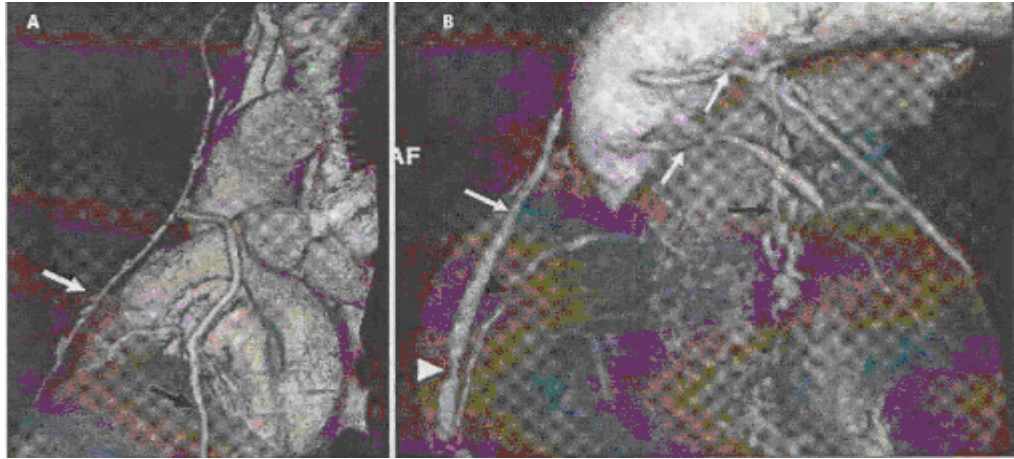
ÇKBT tekniği ile hastalarda ortalama 750–2000 arası görüntü elde edilmektedir. Bu görüntülerin reformat teknikleri ile bir araya getirilmesi ve koroner

arterlerin bütün haline getirilen görüntülerinin filme basılması gerekmektedir. Bu amaçla sıklıkla kullanılan reformat teknikleri: maximum intensity projection(MIP) (resim 2),multi planar rekonstruksiyon(MPR) ve volume rendering (VR)(resim 3) dır.(69,70)



Tuncay Hazırolan Hacettepe Tıp Dergisi 2006;37;6-13

Resim 2:Koroner arterlerin ÇDBT ile reformat teknikleri kullanılarak değerlendirilmesi (MIP).



Tuncay Hazırolan Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37: 6-13

Resim 3: Koroner arterlerin by pass greftlerin ÇDBT ile reformat teknikleri kullanılarak değerlendirilmesi(VR).

2.2.2. ÇKBT’de Radrasyon Dozu

ÇKBT ile elde edilen yüksek uzaysal rezolüsyonlu görüntülerden yeterli sinyal alınabilmesi için tüp akım oranlarının yüksek düzeylerde tutulması

gerekmektedir.16 dedektörlü BT de 120 kV ve 500 mAs a değerleri kullanılmakta, 64 dedektörlüde milli amper değeri çekim esnasında 900 mAs a kadar yükselir.(70,71) Çekim esnasında retrospektif EKG gating uygulanması ve masa hareket hızının düşük tutulma zorunluluğu radyasyon dozunun artmasına neden olmaktadır. ÇKBT de radyasyon dozu 5–10 mSv arasında değişmektedir. anjiyografi ile radyasyon dozu 5 mSv, girişim uygulanınca bu oran 15 mSv ye çıkıyor. Yeni geliştirilen otomatik doz kontrolü tekniği ve kalp fazına göre uygulanan ışın miktarını ayarlayan teknikler sayesinde total X ışını dozunda %30–50 arasında azalma sağlanmıştır.

2.2.3. ÇKBT Anjiyografi

Koroner arterlerin değerlendirilmesinde koroner anjiyografi gold standart olarak kabul edilir.

Koroner aterosklerozun erken evresi pozitif remodeling olarak adlandırılır. Bu evrede damar duvarı lümeninde daralmaya yol açmadan kalınlaşır. Bu dönemde ateroskleroz başlamış olmasına karşın koroner anjiyografi tamamen normaldir.(72,73) ÇKBT anjiyografi ile hem damar duvarı hem koroner lümen değerlendirilerek lümeninde daralma yapmamış ateroskleroz tanınarak erken başlayacak lipit düşürücü tedavi ile hastalığın ilerlemesi durdurulabilir.

ÇKBT ile proximal segmentler daha doğru ve iyi değerlendirilebilirken (74), distal damarlar düşük temporal rezolüsyon ve kompleks hareketleri ve ince yapıları nedeniyle iyi değerlendirilmelerinde zorluklar olmaktadır. Uzman deneyimlerine göre en iyi görüntülenen koroner arter sol ön inen arterdir.(75)

ÇKBT ile zamansal ve uzaysal rezolüsyon klasik koroner anjiyografiye göre daha düşüktür. Bu nedenle ileri evre stenotik aterosklerotik lezyonların stenoz oranının değerlendirilmesi ve distal koroner arterlerin optimum değerlendirilmesinde zorluklara neden olmaktadır.

Literatürlerde ÇKBT anjiyografinin konvensiyonel anjiyografi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda dedektör sayısına göre duyarlılık ve seçicilik oranlarının değiştiği gösterilmiştir. 4 dedektörlü BT ile uzun tetkik süresi, kalsifiye plakların yarattığı attenüasyon, hareket artefaktları ve yetersiz uzaysal rezolüsyon nedeniyle kalp hızı belirgin olarak düşürülmedikçe yeterli düzeyde değerlendirme

yapılamadığı; ortalama olarak koroner arter segmentlerinin %32 sinden diagnostik kalitede görüntü alınamadığı gösterilmiştir.

16 dedektörlü BT ile yapılan çalışmalarda %50 den fazla darlık olan 40 koroner arter darlığı içeren çalışmada 39 lezyon doğru olarak tanımlanmıştır. Agatson skoru 1000 den küçük olan hastalar çalışmaya alındığında duyarlılık ve seçicilik %98 olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar çalışmaya katıldığında duyarlılık %97 seçicilik %78 idi. Bir başka çalışmada da 16 dedektörlü BT ile sadece koroner arterlerin %6,6 sının yeterli düzeyde değerlendirilmediği ve hemodinamik anlamlı darlıkların gösterilmesindeki başarı oranının %90 olduğu belirtilmiştir.(76,77)

64 detektörlü BT ile yapılan bir çalışmada konvansiyonel anjiyografi karşılaştırılınca koroner stenoza tanımlama sensitivite %99 ve spesifite %95 olarak belirlenmiş. Spesifitenin daha düşük olmasının nedeni stenoz derecesinin bazı lezyonlarda olduğundan fazla değerlendirilmesi nedeniyle idi.(78)

Bu sonuçlardan yola çıkarak koroner arterlerin değerlendirilmesinde kullanılması gereken ÇKBT dedektör sayısının 16 ve üzeri olması gerekmektedir.

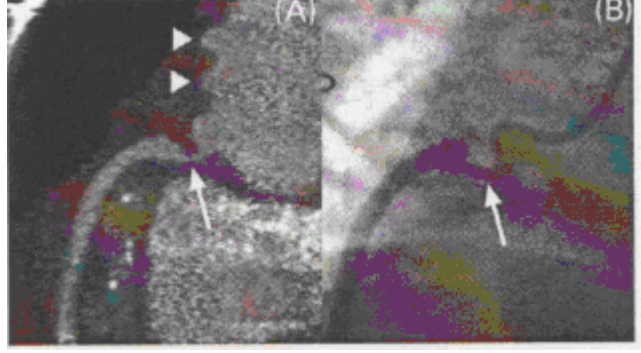
2.2.4. ÇKBT İle Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Tetkik esnasında myokard ve kardiyak kavitelerde görüntülenir. Bu görüntüler kalp sikluslarına göre reformat uygulanarak end diastolik volüm, end sistolik volüm, stroke volüm ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplanabilir. Bu değerlendirmeler için ek radyasyon alınmamaktadır. Ekokardiyografi ve anjiyografik ventrikülografide çekimler iki boyutlu yapıldığından kalbin elipsoid şeklinde meydana gelen değişiklik yanlış veya subjektif değerlendirmelere neden olur. Ancak ÇKBT ile yapılan üç boyutlu çekimlerde ventrikül şeklinden etkilenmeden daha objektif değerlendirmeler yapılmaktadır.(79)

2.2.5. ÇKBT Anjiyografi İle By-PASS Graftlerinin Değerlendirilmesi

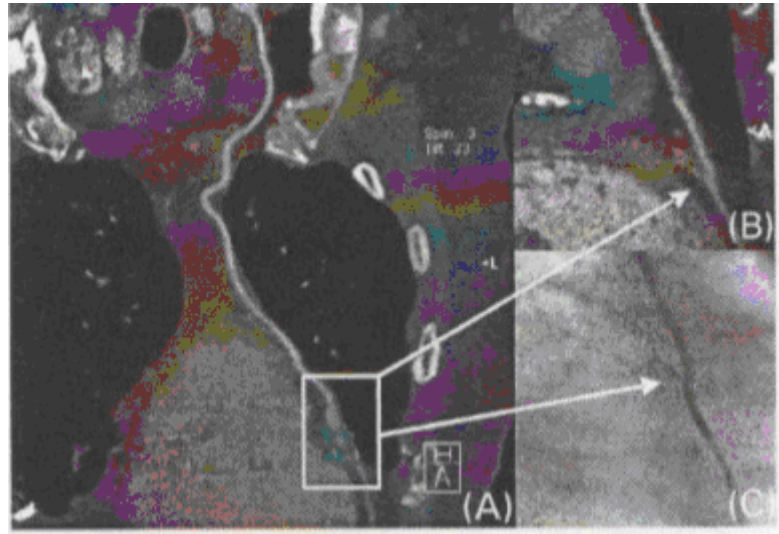
İnvaziv koroner anjiyografi bypass greftlerinin değerlendirilmesinde gold standarttır. Venöz by-pass greftlerinin %12–20 sinin cerrahi sonrası ilk yıl içinde oklüde olduğu ve sonraki beş yıl içinde yıllık oklüzyon oranının %4 olduğu bilinmektedir. Arteriyel by-pass greftlerinin ise 10 yıllık oklüzyon oranı %10 dur. Koroner anjiyografi ile farklı anatomik bölgelere bağlanan greftlerin

değerlendirilmesinde anjiyografinin başarı oranının azalmasına neden olmaktadır. ÇKBT ile by-pas greft lokalizasyonundan etkilenmeden yüksek duyarlılık ve seçicilikle değerlendirilebilir.(80–81) ÇKBT anjiyografi ile by-pass anastomozların proximal kısmı rahatlıkla görüntülenebilirken (resim 4) distal kısımları ince yapıları ve kompleks hareketleri nedeniyle görüntülenmesi zorlaşmaktadır.(resim 5)(80)



Gregor Pache ve ark. European Heart Journal 2006 976–980

Resim 4: ÇKBT ile SVG RCA by-pass anastomozların proximal kısmındaki önemli darlığın MİP ile görüntülenmesi.



Gregor Pache ve ark. European Heart Journal 2006 976–980

Resim 5: ÇKBT de sol LİMA –LAD by pass greftinin distal kısmı hareket arterfaktı nedeniyle yeterince görüntülenemiyor, cMPR görüntüleme tekniği ile (sağda) daha açık görüntüleniyor.

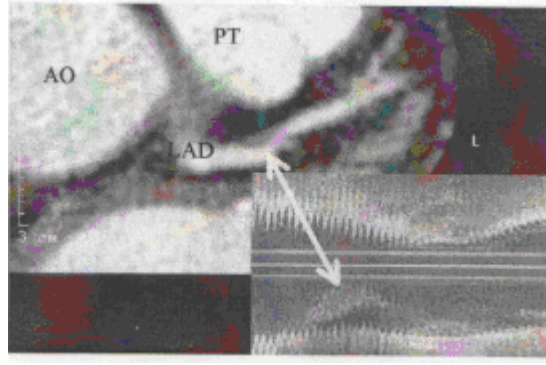
ÇKBT ile by-pass greft değerlendirilmesinde İMA greftlerinin orjininden itibaren değerlendirileceğinden tarama sternoklavüküler eklem düzeyine kadar genişletilmesi gerekir. Tarama alanının genişletilmesi 16 dedektörlü BT ile çekim süresinin 35–40 saniyeye yükselmesine neden olacaktır. Uzayan nefes tutma süresi nedeniyle tetkikin ikinci yarısında kalp hızında artışa bağlı oluşan artefakta, klips materyal artefaktına ve greftlerin kompleks hareketine bağlı olarak by-pass greftlerinin distali ve non oklüziv darlıkların değerlendirilmesinde güçlükler meydana gelmektedir. (82–83) Bu nedenle 16 dedektör ile kalp hızını daha da azaltmak gerekirken 64 kesitli BT ile çekim süresi 10 sn olacağından herhangi bir değişikliğe gerek yoktur.

16 dedektörlü BT ile görüntülenen segment sayısı %74 olarak tespit edilip yapılan değerlendirmede sensitivite %96 ve spesifite %95 olarak gösterilmişti.(84) 64 dedektörlü BT ile yapılan by pass greft değerlendirmede distal anastomozlarla birlikte greftlerin %94 değerlendirilebilmiştir. Değerlendirilemeyen segmentlerinde dahil edildiği çalışma sonucunda negatif prediktif değer %97,7,sensitivite %96 spesifite %95 olarak bulunmuştur. (85)

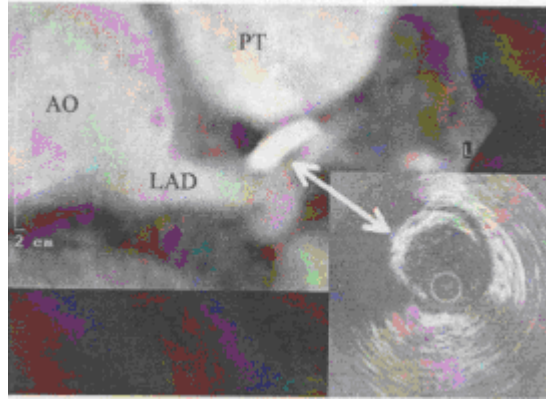
2.2.6. ÇKBT İle Aterosklerotik Plak Değerlendirilmesi

Yakın zamanda ateroskleroz patogenezinin aydınlatılması ile birlikte damar duvarında lümen içi önemli darlık yaratmayan damar duvarında bulunan plakların klinik olaylarda önemli olduğu görülmüştür. Koroner anjiyografi ile lümen içi darlıklar değerlendirilken damar duvarının değerlendirilememesi önemli bir kısıtlılıktır.

ÇKBT anjiyografi ile plak morfolojisi değerlendirilebilmektedir. Aterosklerotik plak ÇKBT attenüasyon değerlerine göre plaklar sınıflanmaktadır. Yine koroner plak obstrüktif(>%50darlık),non obstrüktif, kalsifik, soft ve intermedier plak, remodeling gelişmiş damar duvarı ve total koroner plak yükü bakılarak plak morfolojisi ile ilgili bilgiler elde edilebilmektedir.(86–87) Ancak burada unutulmaması gereken nokta tek tek plak değerlendirilmesi yerine total plak yükünün değerlendirilmesinin akut koroner sendrom riski belirlenmesinde daha güvenilir olduğudur.(resim 6–7)



Resim 6:ÇKBT ve IVUS ta yumuşak plak



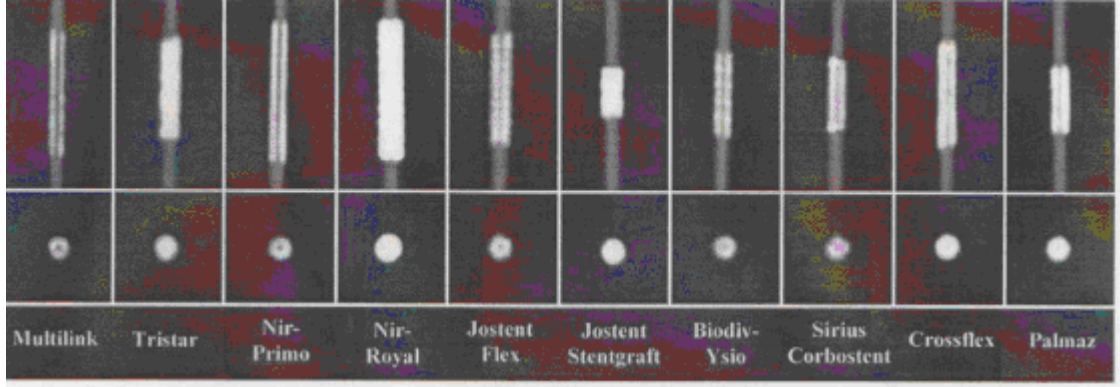
Stephen Schoeder ve arkadaşları JACC Vol 37 1430–35 2001

Resim 7: ÇKBT ve IVUS ta kalsifik plak

2.2.7. ÇKBT İle Koroner Stent Değerlendirilmesi

Koroner artere stent implante edilme işlemi cerrahi olmayan revaskülarizasyon işlemidir. İşlemin başarı oranı %95in üzerindedir. Gittikçe kullanımı yaygınlaşan işlemin en büyük problemi restenozdur. Restenozun erken tanınması tekrarlayan iskemik epizodları, geçirilebilecek bir myokard infarktüsünü önleyerek uzun dönem prognozu iyileştirebilir. Konvansiyonel X-ray anjiyografi stent sonrası lümen değerlendirmede kullanılan standart yöntemdir. Non invaziv bir yöntem olarak ÇKBT anjiyografi ile stent restenozunu değerlendirilmek için çalışılmaktadır.

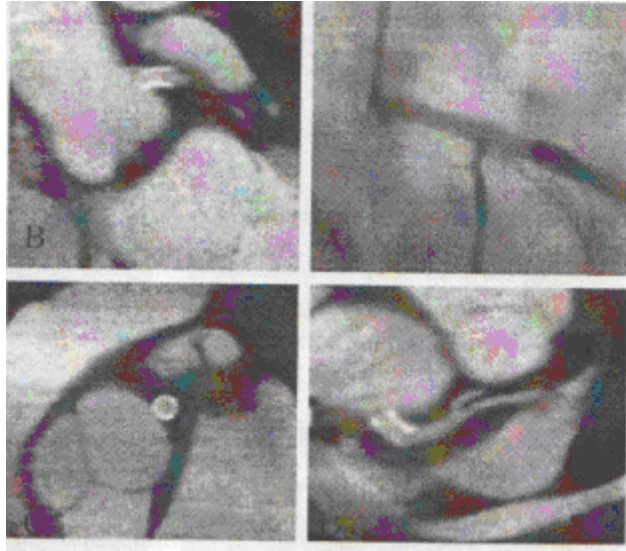
Stent materyalinin yarattığı blooming artefaktları nedeniyle stent açıklığının ÇKBT ile değerlendirilmesi güçleşmektedir. Burada stentin metal yapısı, içeriği ve strut boyutları artefaktların gelişimini etkiler. ÇKBT anjiyografi ile <%35 olan neointimal hiperplazinin neden olduğu stent restenozu iyi değerlendirilemez. (resim 8)



David Maintz ve ark. Eur Radiol (2003)13:830-835

Resim 8: ÇKBT ile çeşitli maddelerden yapılmış stentlerin yarattığı görüntü.

16 dedektörlü BT ile yapılan çalışmada koroner stent anjioplasti uygulanan hastaların %50 sinin başarı ile değerlendirilebildiği ve çapı >3mm olan stentlerde başarı oranının arttığı gösterilmiş.(88)(Resim 9)



Martin Gilard ve ark. American Journal of cardiology Vol 95 1010 12 2005

Resim 9:İnvaziv anjiyografi ve ÇKBT de koroner stentlerin değerlendirilmesi.

64 dedektörlü BT ile sağlanan yüksek uzaysal rezolüsyon stent açıklığını değerlendirmeyi kolaylaştırır. Değerlendirilmesi en güç stentler kalp hareketlerinden en çok etkilenen sağ koroner mid kısımdaki stentlerdir. İleride yapılacak çalışmalar instent stenoz ve indirek olarak stent açıklığının değerlendirilmesine yoğunlaşabilir.

2.3. Koroner Arter Kalsifikasyonu (CAC)

2.3.1. Patofizyoloji

Koroner arterlerde kalsifikasyona neden olan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Aterosklerotik kalsifikasyon kemik formasyonu gibi organize, düzenli ve çoğunlukla sadece ateroskleroz varlığında gözlenir. Non hepatik Gla(gama karboxi glutamat)-cointaining protein, osteokalsin benzeri bir protein olup kalsiyumun damar duvarına transportuna neden olur. Koroner kalsifikasyon patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülüyor.(89–90)

Osteopontin ve buna ait m-RNA kemik mineralizasyonundan biliniyor. Bu elemanlar kalsifik aterosklerotik lezyonda da tanımlanmıştır.(91–92) Yine kalsifiye insan aterosklerotik plağında kemik morfogenetik protein 2a mRNA içerdiği gösterilmiştir. Bu hücreler osteoblastik diferansiyasyon gösterebiliyor.

Giachelli ve arkadaşları (93) immünohistokimyasal ve insitu hibridizasyon ile medial düz kas hücreleri injuriye uğramamış radlarda osteopontin mRNA düzeyi daha düşük iken, injury gelişen radlarda arterlerde zamana bağlı olarak osteopontin ve mRNA düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte fibroblast growth faktör, transforming growth faktör B ve anjiyotensin II ekspresyonunda injury gelişen damarda arttığı gösterilmiş.

Bu ve diğer yakın zamanlı bulgular koroner kalsifikasyonun kalsiyum fosfat kristallerinin neden olduğu pasif birikimden ziyade aktif bir olay olduğunu göstermektedir. (94–98)

2.3.2 Epidemiyoloji

Erken aterosklerozda 2–3.dekatta küçük miktarda kalsifikasyon görülür ileri yaşla birlikte ateroskleroz ilerlemesi ile birlikte kalsifikasyonda artar.

Koroner kalsifikasyon varlığının ateroskleroz ile korele olduğunun gösterilmesine karşın çalışmalarda aterosklerozun %50 sinin 20–29 yaş arası görüldüğü,%80 ninin 30–39 yaş arası görüldüğü; buna karşın koroner kalsifikasyonun %50 sinin 40–49 yaş arası ,%80 ninin 60–69 yaş arası mevcut olduğunu gösteriyor.

Koroner kalsifikasyon için en önemli iki risk faktörü yaş ve cinsiyettir.

- <40 yaş her iki grupta koroner kalsifikasyon oranı %14 iken
- >70 erkek grubunda %93–100 oranında
- >70 yaş bayan grubunda %77–100 oranında koroner kalsifikasyon görülür.

Farklı çalışma ve hasta gruplarında yapılan çalışmalarda aşağıdaki risk faktörleri ile koroner kalsifikasyon arasında ilişki gösterilmiş:

- Düşük HDL düzeyi
- Sigara
- Trigliserid yüksekliği
- Obesite
- Kan basıncı yüksekliği
- Diyabetes mellitus
- Risk faktörü sayısı ile

Risk faktörleri ile koroner kalsiyum varlığı arasındaki ilişki araştırılırken plazma kolesterol düzeyi ile koroner kalsiyum varlığı arasında tutarlı bir ilişki gösterilmiştir .(99–102)

2.3.3. Koroner Arter Kalsifikasyon Tanısında Görüntüleme Teknikleri

Koroner kalsifikasyonu değerlendirmede kullanılan araçlar; direk grafi, fluoroskopi, konvansiyonel BT, spiral BT, elektron beam CT(EBCT), İVUS, trans torasik ekokardiyografi, trans özofagial ekokardiyografi.

2.3.3.1. Direk Grafi

Direk grafi ile koroner kalsifikasyon değerlendirilebilirken artefaktlar ve görüntüleme yeteneği nedeniyle değerlendirilmesi güçtür. Fluoroskopiye göre doğruluğu %42 idi. Kolay elde edilebilir ve ucuz olmasına karşın koroner kalsifikasyonu tanımlamada sensitivitesi düşüktür.

2.3.3.2. Fluoroskopi

Fluoroskopi ile orta ve ileri kalsifikasyon daha iyi tanımlanır. Küçük kalsiyum depozisyonunu tanımada yetersiz kalır. Yapılan bir çalışmada EBCT ile saptanan kalsifikasyonun %52 sinin fluoroskopi ile saptandığı gösterilmiş.

EBCT ile 99 HÜ ve üzerindeki kalsiyum varlığı tanımlanabilirken, fluorospi ile 540 HÜ ve üzerindeki kalsiyum varlığı tanımlanabiliyor. Bu nedenle de fluroskopinin negatif prediktif değeri yüksektir. fluoroskopi ile koroner kalsifikasyon gösterilemezse koroner arter hastalığı riski oldukça düşüktür.

Fluoroskopi ile kalsifikasyon tanımlamada daha ucuz olmasına karşın orta düzeydeki sensitivitesi ve deneyimli operatöre ihtiyaç duyulması işlemin dezavantajıdır.

2.3.3.3. Konvansiyonel Bilgisayarlı Tomografi

Konvansiyonel BT ile koroner kalsifikasyonu tanımlama fluoroskopiden daha iyi görüntü sağlar. Dezavantajı yavaş çekim süresi, hareket artefaktları ve solunumla görüntü kalitesinin kötüleşmesidir.

Yapılan bir çalışmada koroner kalsiyumun önemli koroner stenoz göstermede marker olarak kullanılması ile sensitivitesi %25–78 arasında değişirken, spesifitesi %83–100 olarak belirlendi. (103)

2.3.3.4 İntravasküler Ultrasonografi (IVUS):

Anjiyografi ile birlikte uygulanabilir. Koroner arterlerde kesitsel görüntüler elde edilir. Sadece lüminal değil aterosklerotik plak ve damar duvarı ile ilgili bilgiler elde edilir. Damar duvarındaki kalsifikasyon hiperekoik alan olarak görülür. IVUS ile yapılan değerlendirme %100 spesifite gösterir. İnvaziv oluşu ve koroner yapıların bir bölümünü göstermesi işlemin dezavantajıdır.

2.3.3.5 Trans Torasik – Trans Özofagial Ekokardiyografi (TTE, TEE)

TTE ile mitral ve aortik valvüler kalsikasyonu tanıma sensitivitesi yüksektir ancak koroner arter kalsifikasyonunu tanımlayabilmesi nadirdir çünkü yeterli akustik pencereden görüntü alma sınırlıdır.

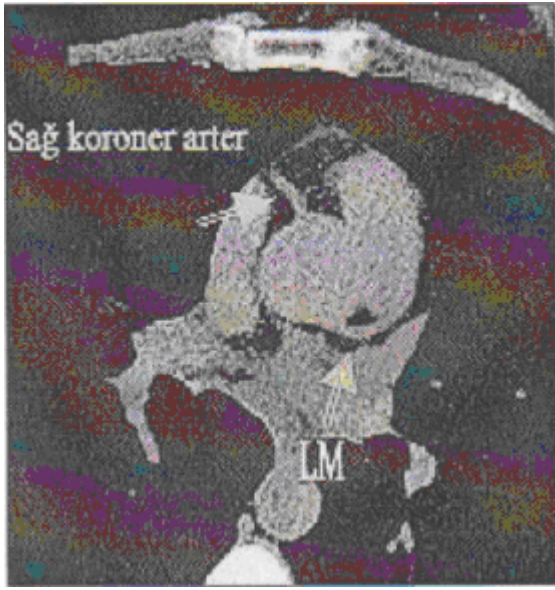
TEE ile koroner arterlerin proximali görüntülenebilir.(104–105) TEE ile dansite, rezolüsyon, akustik pencereden görüntü alma sınırlıdır. Bu nedenle her iki yöntemde kalsifikasyon sınırlıda olsa görülebilmesine karşın kullanılmamaktadır.

2.3.3.6 Elektron Beam Computer Tomografi (EBCT)

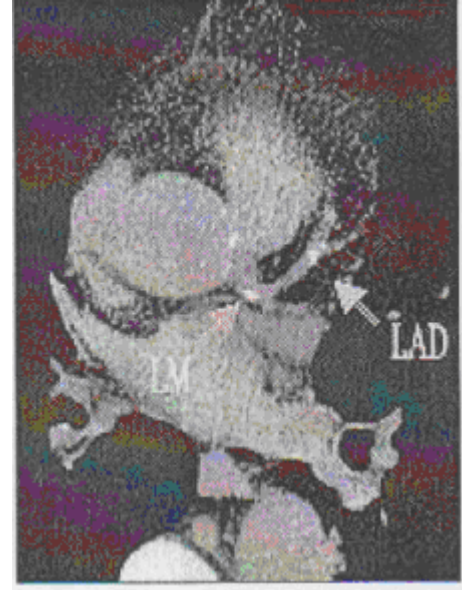
EBCT yüksek uzaysal, temporal veya kontrast rezolüsyonu olan, dizaynında mekanik hareket gerektiren parça bulundurmeyen ve bu nedenle 50–100 msn/kesit gibi çok hızlı görüntüleme hızına ulaşabilen ayrıca imajları EKG tetiklemesi eşliğinde alınabilen kesitsel bir görüntüleme tekniğidir. EBCT ile sağlanan çekim hızı kalp gibi hareketli bir organın görüntülenmesini kolaylaştırmıştır. Yine EKG tetikleme tekniği kalp ile birlikte koroner arterlerin kompleks üç boyutlu hareketinin engellendiği kalbin diyastol sonundaki fazına ayarlanır. Kardiyak incelemede ileriye dönük olarak EKG tetiklemesi genelde %40–80 arasında R-R aralığına ayarlanmalıdır. (106) EBCT ile koroner arterler 3–6 mm gibi ince kesitlerde incelenir.

EBCT ile CT dansitesi +130 HÜ olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır. Yumuşak dokularının CT dansitelerinin ortalama +50 HÜ olduğu düşünülürse +130 HÜ CT değeri incelenen dokunun kalsifikasyon içermesi için yeterince yüksek bir sınır değerdir. (resim 10–13)

EBCT sınırlılıkları düzensiz kalp ritmi, spontan ektopik atımlar, hastanın nefesini tutamaması gibi teknik ve hastaya bağlı nedenlerle bazı sınırlılıklar olabilmektedir. Yine perikardiyal kalsifikasyonlar ve kalbe komşu pulmoner damarların sol sirkümlüks koroner arter düzeyinde yarattığı yüksek dansiteli artefaktlar kalsiyum değerlendirilmesinde zorluklara neden olabilir. Metalik yapay kapaklar veya by pass operasyonu için yerleştirilen metal klipslere ait artefaktlarda kalsiyum değerlendirilmesinin dezavantajıdır.



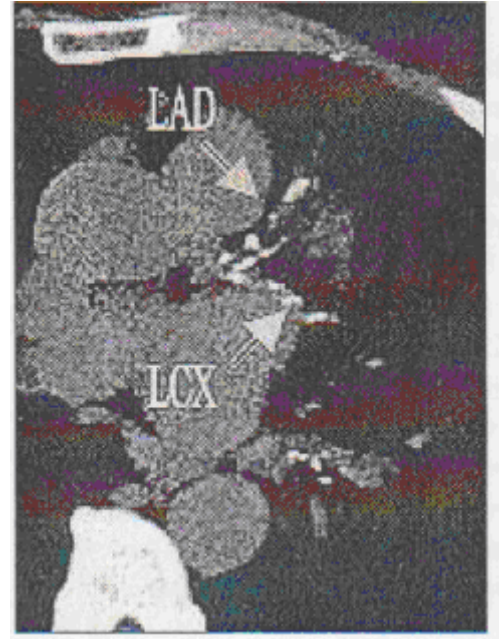
Resim 10



Resim 11



Resim 12



Resim 13

Nihan Erdoğan ve ark. Tanısal ve Gırmisel radyoloji 2002-8: 533-537

Resim 10-13: Koroner arterlerdeki kalsiyum yükünün EBCT ile görüntülenmesi.

EBCT ile kalsifikasyonun değerlendirilmesi anatomik lokalizasyondan ziyade histopatolojik yönden bilgiler verir.

2.3.3.7. Spiral BT – Çok Kesitli BT

Çok kesitli BT koroner kalsiyum değerlendirmede konvansiyonel CT ve fluoroskopiden daha üstündür. Dedektör sayısı arttıkça görüntü kalitesi artmakta ve artefakt oranı azalmaktadır. Daha önce multidedektörler ile çekim süresi nispeten uzun olduğundan oluşan artefaktlar CAC değerlendirmede EBCT ye göre daha yüksek ve yanlış sonuçlar vermekte idi. Geliştirilen yeni çok kesitli BT ile çekimler daha kısa sürede (20 sn) yapılmaktadır. EKG gated ile uygun zamanlama (R-R mesafesinin %70 inde EKG tetiklenerek) ile artefakt oranı azalmaktadır. Koroner arterlerin daha ince kesitlerle (2,5–3 mm) incelenmesi mümkün olmuştur. Daha ince kesitli çok kesitli BT ile sonuçlar EBCT kadar iyidir ancak daha üstün değildir. EBCT ile ÇKBT aracılı CAC ölçümünü karşılaştıran araştırmalar her iki yöntem ile alınan sonuçların benzer olduğunu göstermiştir. (107–109)

2.3.4. Koroner Arter Kalsiyum Skoru

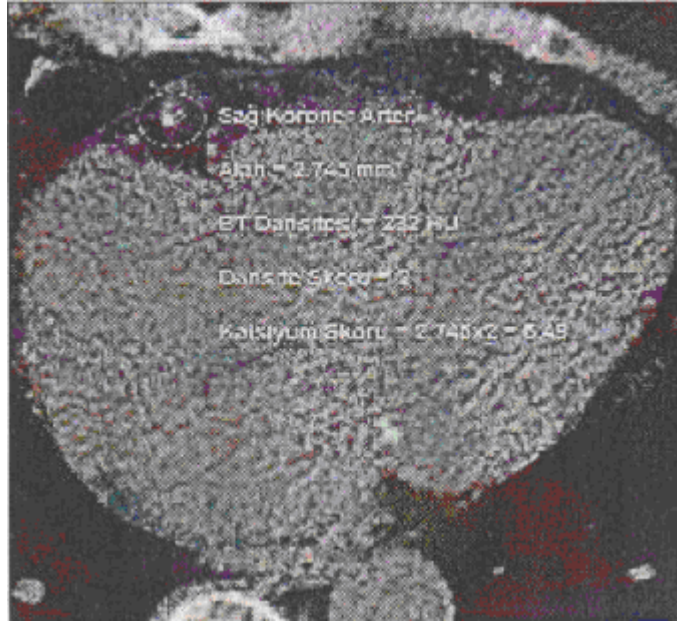
Aksiyel kesitlerin incelenmesinde kalbe ait dört ana koroner arter tüm traseleri boyunca kalsifiye lezyon varlığı yönünden değerlendirilmektedir. Koroner arterlerdeki kan dansitesine kıyasla daha düşük BT dansiteli periarteriyel yağ dokusu nedeniyle, koroner arterler açıkça görülebilir. Ayrıca kana göre yüksek BT dansitesinden dolayı intramural kalsiyumun izlenebilir olması da tetkikin kontrast madde enjeksiyonuna gerek kalmadan yapılmasını sağlamaktadır.(110) EBCT ve ÇKBT ile aynı zamanda kalsiyum saptanmasına ek olarak, kalsiyum alan ve yoğunluğunun belirlenmesi de mümkündür. Görüntüler 0,25–0,50 mm² pixel boyutunda elde edilebildiğinden çok küçük miktarlardaki kalsiyum birikimleri doğru olarak saptanabilir.

Koroner arterlerdeki kalsifikasyon miktarı Agatston skorlaması kullanılarak hesaplanır. Agatston skorlamasına göre birbirine komşu 2-3 pikselde 1 mm² den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 HÜ dan fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır.(111) İncelemeyi yapan kişi tarafından işaretlenen lezyonların alanı ve dansitesi cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmektedir.(Resim 14,15)

Her kalsifiye lezyon için kalsiyum skoru: lezyon alanı ile lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skorunun çarpılması sonucu hesaplanmaktadır. Lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skoru;

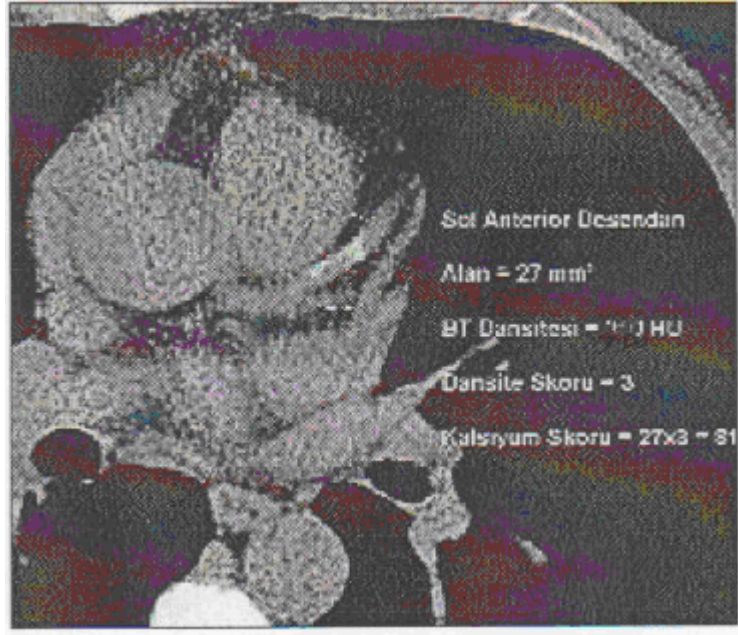
- 130–199 için 1
- 200–299 için 2
- 300–399 için 3
- ≥ 400 için 4 olarak belirlenir.

Dört ana koroner arterin her biri için kalsiyum skoru saptanarak o hasta için total kalsiyum skoru hesaplanır.



Nihan Erdoğan ve ark. Tanısal ve Girişimsel radyoloji 2002–8: 533–537

Resim 14: EBCT ile 75 yaşındaki bayan hastanın sağ koroner arterinde Agatston skolaması ile koroner kalsiyum skoru 5.49 olarak hesaplanmış.



Nihan Erdoğan ve ark. Tanısal ve Girişimsel radyoloji 2002-8: 533-537

Resim 15: EBCT ile 46 yaşında erkek hastanın sol ön inen arterinde saptanan kalsiyum skoru Agatston skorlamasına göre 81 olarak hesaplanmıştır.

Koroner kalsiyum skoru, öncelikle Janowitz ve arkadaşlarının asemptomatik kişilerden yaş ve cinsiyet gruplarına göre elde ettikleri ve normogram değerler olarak belirlenen ortalama kalsiyum skorları ile karşılaştırılır. Ayrıca aynı çalışma sonucu asemptomatik kişilerden, cinsiyetlerine göre 5 yıllık yaş gruplarında elde ettikleri normogram değerlere göre de belirli persantil aralıklarında (<25,25-50,50-75,75-90,>90) ifade edilir. Koroner kalsiyum skorlaması için kadınlarda 40 yaş, erkeklerde ise 35 yaş alt sınır olarak kabul edilir.(112) Yapılan çalışmaların çoğunda risk öngörmede direk kalsimü skoru kullanılmıştır. Persantil değerlendirilmesi ile CAC skorunun karşılaştırıldığı bir çalışmada CAC miktarına ve yaşa göre belirlenen persantil yönteminin CAC skoruna göre prognoz öngörmede daha başarılı olduğu gösterildi ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.(113)

2.3.5. Koroner Kalsiyum Skorunun Klinik Açıdan Yorumlanması

2.3.5.1. CAC Ölçümünün Kardiyovasküler Risk Değerlendirmedeki Rolü

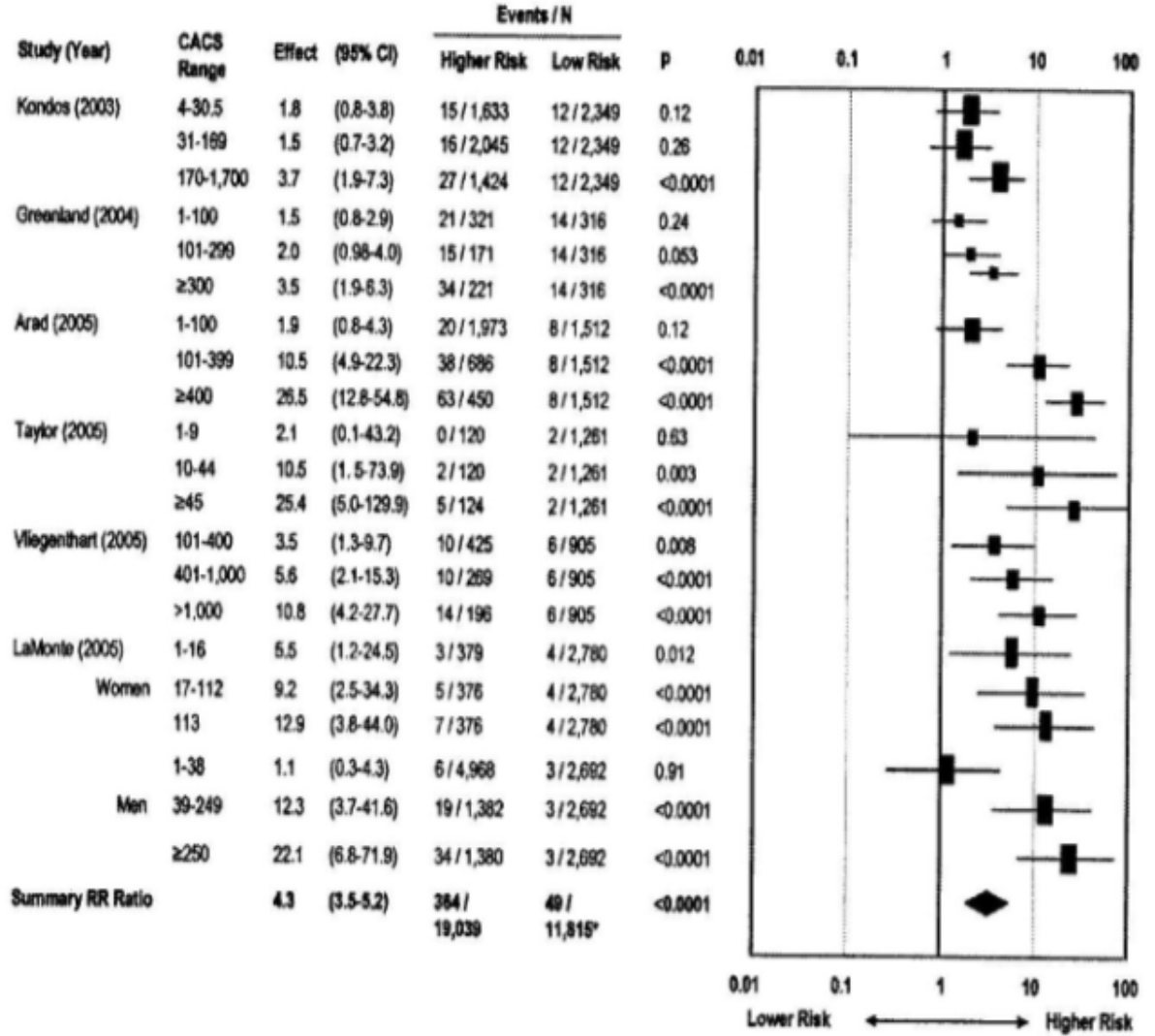
2.3.5.1.1. Asemptomatik Popülasyonda KAH Riskinin Değerlendirilmesi

KAH klinik yansıması çoğunlukla daha önceden asemptomatik olan bireylerde aniden ortaya çıkan kardiyovasküler olaylardır. Asemptomatik kişilerin taşıdığı kardiyovasküler olay riskini öngermek için Framingham risk sınıflaması (FRS) (114) , Avrupa sistemik risk değerlendirme skoru (SCORE) (115) gibi skalalar kullanılmaktadır. Bu skalalardan hesaplanan risk düzeylerine göre primer koruma tedavileri düzenlenmektedir. NCEP (uluslararası kolesterol eğitim programı)(116) , JNC(117) gibi programlar hastaların bu risk düzeylerine göre tedavi hedefleri belirleyerek kişilerin kardiyovasküler olay riskinin azatılması hedeflenmektedir. Major kardiyak risk faktörleri ve kardiyovasküler olay riskini öngermeye kullanılan risk sıklalarının koroner olayları öngörmedeki sınırlılıkları primer korumadan faydalanabilecek asemptomatik kişilerin tespitinde farklı tanı araçlarının kullanımını gündeme getirmiştir. (118–119) CAC nun stenotik koroner arter darlığı lokalize edememesi ve rüptüre meyilli plağı tanıyamamasına rağmen global kardiyovasküler olay riskini öngerebilir olması ve total aterosklerotik plak yükü ile güçlü ilişkisi olduğunun patolojik olarak gösterilmesi CAC skorunun farklı bir tanı aracı olarak kullanımına neden olmuştur (120).

Bu amaçla son yıllarda CAC asemptomatik popülasyonda kardiyovasküler olayları (kardiyovasküler olaylardan ölüm veya ölümcül olmayan MI) öngörmedeki prognostik önemi ile ilgili geniş ölçekli çalışmalar yapılmıştır.(121–126) Bu çalışmalar 2000 yılından sonra yapılmış, asemptomatik popülasyondan alınan hastalar ortalama 3–5 yıllık takip edilmiş. Yine bu çalışmalar hastaların risk faktörlerinin kaydedildiği, ortalama 1000 den fazla hastanın alındığı, çoğunluğu prospektif çalışmalardır.

Bu altı çalışmanın değerlendirildiği (Şekil 1) meta analizde(127) 27622 hasta incelenmiş. Son nokta olarak koroner arter hastalığından ölüm ve Mİ alınmış. Ortalama 3–5 yıl süren takiplerde 395 olay meydana gelmiştir. Tanımlanabilir CAC varlığında son noktalarda olay riskinin yaklaşık 4 kat ($p<0,0001$) artış olduğu tespit edildi. Yine önemli bir sonuç olarak tanımlanabilir CAC yokluğunda (CAC skoru=0)

son noktalar açısından hastalar çok düşük riskli (%0,4; 3–5 yıllık takipte 49/ 11815 olay) bulundu.



Greenland ve ark. JACC vol. 49 no. 3 2007: 378–402

Şekil 1: CAC skorunun prognostic değeri ile ilgili meta-analiz.

Metaanalizden çıkan bir diğer sonuç artmış CAC skoru ile artmış olay riski arasındaki ilişki idi. Hafif riskli CAC skorunda (1–112) koroner arter hastalığından ölüm ve Mİ riski rölatif olarak 1,9 (%95 CI=1,3–2,8 p=0,001) bulundu. Bu hasta grubu genç ve asemptomatik hasta grubu idi.(28,33) Yüksek CAC skorunda CAC tanımlanmayanlara göre olay sıklığıda belirgin olarak daha yüksekti. CAC skoru 100–400 olanlarda rölatif risk 4,3 (%95 CI=3,1–6,1 p<0,0001) ,yine CAC

tanımlanmayanlara göre daha da yüksek CAC skorunda 400–1000 olay riski 7,2 (%95 CI=5,2–9,9 $p<0,0001$), CAC skoru >1000 olanlarda rölatif risk 10,8 (%95 CI=4,2–27,7 $p<0,001$) olup CAC skoru artışı ile olay riskinin arttığı gösterildi.

CAC skorunun kardiyak risk faktörlerinden bağımsız prognostik değeri:

Yakın zamanlı raporlar CAC skorunun kardiyak risk faktörleri ve risk belirlenmesinde kullanılan (FRS vb) yöntemlerden bağımsız prognostik değerinin olabileceği lehine idi.

Yakın zamanlı yapılan 1293 hastanın yer aldığı, hastaların 4,3 yıl takip edildiği bir çalışmada CAC skorunun kardiyovasküler olay ön görücülüğünün ünivariable olarak ($p<0,0001$), multivariable olarak ($p=0,01$) olup, CAC skoru kardiyak risk faktörlerinde bağımsız olarak koroner olayları öngördüğü gösterildi. (123) Farklı çalışmalardan CAC skorunun, koroner arter hastalığı yönünden aile öyküsünden, vücut kitle indeksinden CRP düzeyinden bağımsız olarak koroner olaylarla olan ilişkisi gösterildi.(121–125–128)

FRS göre hasta gruplarında koroner arter kalsiyum skorunun kullanımı:

Bir çok çalışmada FRS ye göre düşük riskli popülasyonda CAC skorunun koroner olaylarla ilgili sonuçlarda olay öngörmeye faydalı olmadığı gösterildi.(125–126) Buna ek olarak yakın zamanlı bilgiler CAC skorunun FRS göre orta riskli (10 yıllık olay risk %10-%20) hasta grubunda yararlı, artmış prognostik önemi olduğunu gösterdi. (122–125) Bu 4 rapordan elde edilen bilgilerde FRS göre orta riskli popülasyonda KAH'dan ölüm veya MI oranları; CAC skoruna göre sırasıyla ≤ 100 , 100–399, ≥ 400 , olay oranları %0,4 , %1,3 ,%2,4 olarak saptandı. Bu sonuçlardan yola çıkarak FRS göre orta riskli kişilerde CAC skoru >400 olması durumunda bu kişilerde görülebilecek koroner olay riski koroner arter hastalığı risk eşdeğeri (10 yıllık olay riski >%20) olarak kabul edilebilir ve buna göre tedavileri düzenlenebilir.

Asemptomatik popülasyonun değerlendirilmesinde koroner arter kalsiyum skorunun kullanımında özet olarak

- Asemptomatik popülasyonda kardiyovasküler olay riskini belirlemede CAC skorunun kullanımı lehine kanıtlar artmıştır.

- Kardiyovasküler olayları öngörmeye CAC skoru geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak yararlı olabileceği gösterilmiştir.
- FRS göre düşük riskli hasta grubunda CAC değerlendirilmenin klinik faydası gösterilememiştir. Yine FRS göre yüksek riskli hastalar NCEP III önerilerine göre zaten agresif ve yoğun tedavi düzenlendiğinden risk belirlemek için ek test(CAC skoru vb.) yapmaya gerek yoktur.
- FRS göre orta riskli ve CAC skoru >400 olan hastalar periferik arter hastalığı, diyabet gibi koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilip medikal tedavisi buna göre düzenlenmelidir.
- Klinik olarak yüksek riskli asemptomatik hastalarda CAC skoru = 0 olması durumunda güvenle medikal tedaviyi dışlama veya sonlandırma için yeterli veri ve konsensus yoktur.

2.3.5.1.2. Semptomatik Hastanın CAC Ölçümü İle Değerlendirilmesi

Semptomatik hastalarda obstruktif koroner arter darlığını değerlendirmede non invaziv bir yöntem olarak CAC skoru kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla Guerci ve arkadaşları klinik olarak anjiyografi planlanan 290 hastanın alındığı bir çalışmada CAC skoru >80 olan hastalarda risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış KAH riski olduğunu, CAC >170 alındığında obstruktif KAH ile risk faktörü sayısından bağımsız olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p<0,001$). (129) Yine Kennedy ve arkadaşları anjiyografi planlanan 368 hasta ile yaptığı bir çalışmanın multivaryant analizinde erkek cinsiyet ve CAC skorunun KAH varlığı ve yaygınlığı ile ilişkili olduğunu gösterdi. (130)Yapılan bu çalışmalarda anjiyografik koroner arter hastalığının tanınmasında konvansiyonel risk faktörlerinden üstün olduğu gösterildi.

Yakın zamanlı koroner anjiyografi planlanan 1851 hastanın alındığı, çok merkezli bir çalışmada CAC skoru ile obstruktif koroner arter darlığını öngörmeye sensitivitenin %95 spesifitenin %66 olarak gösterilmiştir. Burada CAC ve önemli KAH arasında ilişkiyi öngörmeye CAC skoru için 80 ve üzeri baz alınınca sensitivite %79 olurken spesifitenin %72' e yükseldiği saptandı. Bir başka geniş ölçekli 1764 hastanın alındığı çalışmada CAC skoru ile anjiyografik olarak obstruktif KAH ile karşılaştırılmış. CAC skoru >100 olarak alındığı çalışmada sensitivite %95 spesifite %79 olarak tespit edildi.(131)

Geniş ölçekli bir diğer çalışmada 2115 ardışık semptomatik hastada koroner anjiyografi uygulanmış. Her hangi CAC skoru ile önemli KAH saptamada %99 sensitivite ,%28 spesifite saptanmıştı. Koroner kalsiyum skoru>100 alınınca sensitivite %87 spesifite %79 yükselmışti.(132)

Koroner arter hastalığını tanısında kullanılan diğer tanı yöntemleri ile koroner arter kalsiyum skorunun karşılaştırılması:

Obstrüktif koroner arter hastalığını değerlendirmede egzersiz EKG testi:

Gianrossi ve arkadaşları egzersiz EKG ile obstrüktif KAH ilişkisini araştıran 24074 hastanın yer aldığı 1407 yayının analizinde, anjiyografi yapılan bu hastalarda eforlu EKG nin ortalama sensitivite %68 (%23–100), spesifite %77 (%17 -100) olarak saptanmıştı.(133)

Obstrüktif koroner arter hastalığını değerlendirmede myokardial perfüzyon görüntüleme ve stres ekokardiyografi:

Fleischmann ve arkadaşları egzersiz ekokardiyografi ve egzersiz nükleer nükleer perfüzyon testleri kullanılarak önemli KAH tanısındaki performansları değerlendirilmiş. Egzersiz ekokardiyografi ile 24 çalışmada 2637 hastanın incelendiği multi analizde obstrüktif koroner darlığı saptamada sensitivite %85 spesifite %77 olarak saptandı. Yine egzersiz SPECT ile 27 çalışmada 3237 hastanın değerlendirildiği multianalizde sensitivite %87 ve spesite daha düşük olup %64 olarak saptandı. (134)

Shavelle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada göğüs ağrısı olan ve son üç ay içinde koroner anjiyografi yapılan 97 hastanın eforlu EKG, teknesyum stres testi ve fast CT koroner kalsiyum değerlendirildi. Obstrüktif KAH için relatif risk CAC skoru ile (4,5) treadmill EKG de (1,72) teknesyum stres ile (1,96) belirlendi. Obstrüktif KAH belirlemedeki doğruluğu sırasıyla (%80),(%71),(%74) olarak saptandı. Burada pozitif CAC skoru ile anormal treadmill EKG kombine edilmesi ile obstrüktif KAH saptamada spesifite %83 e çıkmıştır. (135)

Kajinami ve arkadaşları koroner anjiyografi yapılan 251 semptomatik hastada egzersiz EKG, talyum egzersiz sintigrafisi ve fast CT ile CAC skorunun karşılaştırıldığı çalışmanın sonucunda; sensitivite ve spesifite sırasıyla egzersiz EKG,

talyum stres sintigrafi ve CAC skoru için %74 - %73 ; %83 - %63, %77- %86 olarak saptandı. (136)

CAC ölçümünün myokard perfüzyon sintigrafisine tamamlayıcı olabileceği lehine bilgiler elde edilmektedir. He ve arkadaşları eşik fenomeni ile CAC skoru <100 olanlarda MPS ile myokard hipoperfüzyonunun olmadığı, CAC skoru >100 olanlarda anormal MPS sıklığı ciddi şekilde artış olmaktadır.(137) Yakın zamanlı 1995 hastanın incelendiği çalışmada hastalarda MPS ve CAC skorları değerlendirilmiş. CAC skorunun MPS sonucunu öngörmede güçlü prediktör değeri bulunmaktaydı. CAC skoru<100 olanlarda MPS pozitiflik oranı <%2 idi.(138)

CAC skoru akımı kısıtlayan KAH'nı saptamadaki yüksek sensitivitesi nedeniyle invaziv koroner anjiyografi veya stres nükleer görüntüleme öncesi hasta seçiminde kullanılabilir.

2.3.5.1.3. Semptomatik Hastada CAC Ölçümünün Diğer Kullanımları

CAC faydalı olduğu bir diğer alan iskemik KMP(kardiyomyopati), dilate KMP ayrımının yapılmasıdır. Geniş bir çalışmada kalp yetmezliği olan ve etyolojisi bilinmeyen 120 hastada CAC gösterilenlerde %99 sensitivite ile İKMP lehine idi (139). Bu yöntem ile kardiyomyopati etyolojisi belirlemede CAC ölçümü ECHO ve MPS'den daha doğru sonuçlar verdiği direk karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmiştir.(140)

Acil servise göğüs ağrısı şikâyeti ile gelen nonspesifik EKG'si olan hastaların yer aldığı üç çalışmada CAC skorunun bu hastaları hızlı ve efektif değerlendirmede tanı aracı olarak kullanılabileceği öne sürüldü. (141–142) Bu nisbeten düşük ölçekli (hasta sayısı 105–192 değişiyor) çalışmalarda CAC skorunun MI ve sonrasındaki koroner olay riski düşük hastayı tanımada %98–100 sensitivitesi gösterilmiş. Bu yüksek sensitivite ve yüksek negatif prediktif değeri olan test non diagnostik EKG ve negatif CAC skoru olan (CAC=0) hastaların erken taburculuğunu sağlayabileceği düşünülmüştür. Ancak bu amaçla daha geniş hasta grubu ile uzun süreli ve daha ciddi son noktalar (tüm nedenlere bağlı ölüm, MI vb) alınacak çalışmalar yapılmalıdır.

Semptomatik hastada koroner arter kalsiyum skorunun klinik kullanımında özet olarak:

CAC ölçümünün eş zamanlı alınan medikal tedavi, egzersiz, bazal duvar hareket kusuru veya EKG anormalliğinden etkilenmemesi KAH değerlendirilmesinde BT ile CAC skoru kullanımının avantajıdır.

CAC skoru <100 olanlarda tipik olarak düşük olasılıkla (<%2) anormal MPS saptanır ve koroner anjiyografi ile <%3 olasılıkla ciddi koroner arter darlığı (>%50 darlık) saptanır. Semptomatik hastada ölçülebilir CAC varlığının dışlanması invaziv girişimi ve hastane yatışını azaltabilir.

Hızlı CT ile CAC varlığının gösterilmesi ciddi koroner arter darlığı (>%50 darlık) saptamada sensitivitesi %95–99 olarak saptandı, ancak spesifitesi sınırlıydı. 7600 semptomatik hastanın incelenmesi sonucu CAC yokluğunun (CAC skoru=0) obstrüktif koroner arter hastalığını öngörmeye negatif prediktif değeri %96-%100 saptandı.

Direk karşılaştırılmalı çalışmalarda semptomatik hastalarda obstrüktif koroner arter darlığını öngörmeye nükleer egzersiz testi ile CAC skoru değerlendirilmesi ile benzer sonuçlar gösterildi. Egzersiz testleri ile hastalarda egzersiz kapasitesi ve prognoz ile ilgili bilgiler elde edilir. Bu nedenle anatomik testler (BT anjiyografi veya BT ile CAC skoru bakılması) fonksiyonel testlerin yapılamadığı durumlarda veya test sonuçlarının ortada olduğu durumlarda yapılmalıdır.

2.3.5.1.4 Ateroskleroz Regresyonu ve Progresyonun Değerlendirmede Koroner BT

CAC progresyonu ile klinik kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki iyi anlaşılamamıştır. Şuanki bulgularla CAC progresyonu en güçlü şekilde bazal CAC skoru ile ilişkili olup, standard kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi sınırlıdır.(143–144)

CAC skoru değişimi ile sonuçlarla ilişkiyi gösteren üç çalışma yayınlandı.(145–147) Bunlar genel popülasyonda (145), DM popülasyonunda (146), statinlerle (147) çalışılmıştır.

Sonuç olarak;

- MI geçiren hastalarda olay gelişmeyen hastalara göre yıllık CAC artışı yaklaşık iki kat fazla olduğu gösterilmiş.

- CAC skoru progresyon gösterenlerde (yıllık >%15 artış) MI riski stabil olanlara göre rölaf olarak artmıştı.
- Tüm CAC skoru düzeylerindeki CAC skorunun artışı artmış kardiyak olay riski ile ilişkilidir.(147) Ayrıca CAC skoru yüksek bile olsa stabil CAC

varlığında kardiyovasküler olay riski azalmıştı.

Çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerini ve statinlerin CAC progresyonunu yavaşlattığı yönünde bilgiler mevcuttur. İki gözlemsel çalışmada statinler ile LDL düzeyinin azaltılmasının CAC progresyonunu azalttığı gösterilmişti. (148–149) Daha sonra düzenlenen iki plasebo kontrollü çalışmanın sonuçları gözlemsel çalışmaların tersi yöndeydi. (150–151) DM ve HT tedavisinin CAC progresyonu ile ilişkisi çalışılmamıştır.

Hızlı CT ile CAC progresyonun farklı çekim dönemdeki sonuçları benzer doğrulukla değerlendirilebilmektedir. Ancak CAC regresyonunun klinik sonuçlarla ilişkisi açık değildir. Yine CAC progresyonunun standart risk azaltıcı tedavi ile modifikasyonu açık değildir. Kost etkinliği ve artmış radyasyon mazuryeti nedeniyle seri CT görüntüleme önerilmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 40–75 yaş arası hastalar alındı. Hasta grublarımız daha önceden üniversitemiz radyoloji kliniğinde göğüs ağrısı semptomları ile yönlendirilmiş ve koroner kalsiyum skoru değerlendirilmiş hastalardan oluşturuldu. Hastalardan bir kısmı daha önceden KAH tanısı almamış semptomları ile değerlendirilerek koroner anjiyografi planlanan, diğer grup hastalar akut koroner sendrom gelişip anjiyografi planlanan hastalardı. Çalışmaya alınan hastalar klinik ve anjiyografik özelliklerine göre üç grupta incelendi. Birinci grup NCA (Normal koroner anjiyografi) grubu olarak tanımlandı. Bu hastalar göğüs ağrısı semptomuyla daha önce koroner kalsiyum skoru değerlendirilmiş, devam eden ve açıklanamayan göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografi yapılmış, anjiyografi sonucu koroner arterlerinde tanımlanabilir aterosklerotik plak saptanmayan hastalardan oluşturuldu. İkinci grup SAP (Stabil anjina pectoris) grubu olarak tanımlandı. Bu hasta grubu göğüs ağrısı semptomuyla daha önce koroner kalsiyum skoru değerlendirilmiş takiplerinde tipik

efor anjinası gelişen, SAP tanı ve tedavi klavuzuna göre SAP tanısı almış (40) ve anjiyografi yapılan hastalardan oluşturuldu. Üçüncü grup AKS (Akut koroner sendrom) grubu olarak tanımlandı. Bu gruptaki hastalar göğüs ağrısı semptomuyla daha önce koroner kalsiyum skoru değerlendirilmiş son iki ay içinde yeni gelişen, şiddeti artan göğüs ağrısı veya akut miyokard enfarktüsü tanısı ile takip edilip(44–48) anjiyografi planlanan hastalardan oluşturuldu. Hastalar öncelikle bu üç grupta karşılaştırıldıktan sonra SAP ve AKS gurubu kendi arasında ve her iki grup birleştirilip KAH grubu olarak değerlendirilip kontrol gurubu olarak NCA gurubu ile aralarında istatistiksel analiz yapıldı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri, CAC ölçümünde yanlış değerlendirmeye neden olabileceğinden, geçirilmiş CABGO, koroner arter anjioplasti, koroner arter stent implantasyonu, konstrüktif perikardit, kronik böbrek yetmezliği, hiperparatroidi, hiperkalsemi varlığı olarak değerlendirildi.

3.2 ÇKBT CAC Skoru Değerlendirilmesi

Koroner kalsiyum skoru ölçümleri 64 detektörlü Philips Brilliance 64 çok kesitli BT cihazında yapıldı. Koroner kalsiyum skoru ölçümleri cihazda kendi yazılım programında bulunan Agatston yöntemi ile saptandı ve risk oranı yüzde olarak belirlendi. Çekimler EKG gated yöntemi ile standart olarak yapıldı. Her bir koroner arterin kalsiyum skoru Agatston skoruna göre ayrı ayrı belirlendi ve total kalsiyum skoruda bu yöntemle hesaplanmıştır.

3.3. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi; hastaların koroner kalsiyum skorlarından habersiz bir kardioloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Standart judkins yöntemi kullanılarak yapılan anjiyografide; darlıklar kantitatif koroner anjiyografi algoritmine ve AHA sınıflamasına göre yapıldı. Dört ana epikardiyal arterdeki darlıklar; normal koroner arterler, önemli olmayan koroner darlıklar (<%50 darlık), önemli koroner darlıklar (>%50 darlık) olarak sınıflandırıldı.

3.4. Klinik ve Labaratuar Bilgileri

Hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri rutin klinik değerlendirmede kullanılan parametrelerden hasta dosyalarından kaydedildi.

Dislipidemi HDL-K düzeyi erkekte <40mg /dl, kadınlarda<50 mg /dl; TG > 150 mg /dl, LDL kolesterol düzeyi ise hastanın kardiyovasküler riski göz önüne alınarak <100 mg /dl,100–130 mg/dl, 130–160 mg /dl ,>160 mg /dl NCEP ATP III paneline göre tanımlandı.(116)

4. İstatistik

Çalışmada elde edilen verilerde ikili karşılaştırmalar Student T testi ile yapıldı. Korelasyon pearson testi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırmalar One Way ANOVA ile kategorik değişkenler chi-square testi ile karşılaştırıldı. Risk hesaplandı ve çoklu risk analizinde multiliner regresyon analizi yapıldı. İstatistik programı olarak SPSS 11,5 kullanıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama ±standart sapma olarak verildi.

5. Bulgular

Her üç grubun klinik ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında(tablo 1,tablo 2) .Hasta gurupları arasında yaş, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, BMI, LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, kalsiyum ve fosfor değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (tablo 1)

Tablo 1:Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	GRUPLAR			P *
	NCA n=36	SAP n=24	AKS n=35	
Yaş	54.7±8,5	60.9±8,2	60.0±9,2	=0.101
LMN kalsiyum Skoru	0	17.7±64,9	10.5±26,4	=0.168
LAD kalsiyum skoru	3,8±12,4	191,5±252,4	146,5±224,7	<0,0001
CX kalsiyum skoru	0,5±2,5	52±97,9	48,8±93,9	=0,010
RCA kalsiyum skoru	1,3±4,9	52,6±93,2	109,6±278,5	=0,038
Total kalsiyum skoru	5,6 ±15,3	320,5 ±422	390,6±732,6	=0,004
SistolikKanBasıncı(mmHg)	130,8±21,6	135,8± 22,1	129,7±18,5	=0,509
DiastolikKanBasıncı (mmHg)	79,4±11,5	81,3±9,9	78,8±11	=0,695
Nabız(/dk)	72±10	80±13	78±13	=0,036
BMI(kg/m2)	25.2±5,7	27,3±5,6	26,6±5,3	=0,091
LDL kolesterol(mg/dl)	108,3±29,9	104,2±38,8	107,5±35,2	=0,890
HDL kolesterol(mg/dl)	42,1±7,9	40,2±9,3	40,6±11,6	=0,716
Total kolesterol(mg/dl)	196,8±55,6	177,8±41,8	180,3±37,8	=0,204
Trigliserid(mg/dl)	240,1±236,6	181,1±94,2	192,8±181,8	=0,420
Kalsiyum(mg/dl)	9,3±0,4	9,2±0,5	9,2±0,4	=0,445
Fosfor(mg/dl)	3,6±0,6	3,7±0,6	3,6±0,6	=0,822

NCA: Normal Koroner anjiyografi, SAP: Stabil anjina pectoris ,AKS: Akut Koroner sendrom, LMN: Sol ana koroner arter ,LAD: sol ön inen koroner arter, CX: sirkumflex koroner arter

RCA: sağ koroner arter ,BMI: vücut kitle indeksi, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein (* NCA grubuna göre)

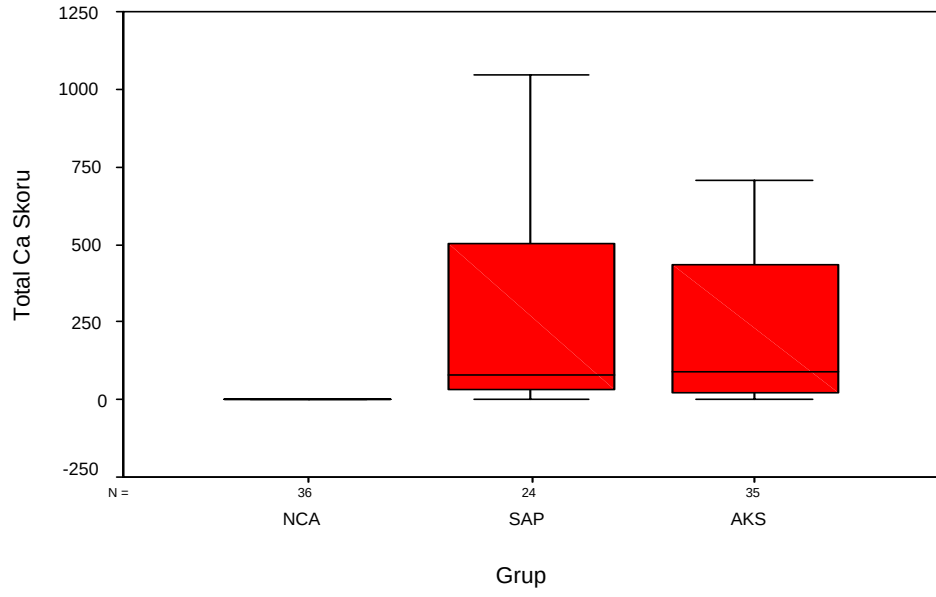
AKS ve SAP grubunda cinsiyet (P<0,0001), dislipidemi (P=0.012), sigara kullanımı(P=0.002) NCA grubuna göre istatistiki anlamlılıkla daha yüksek iken gruplar arasında diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite açısından fark yoktu.(tablo 2)

Tablo 2. Hastaların bazal karakteristikleri

Parametre	GRUPLAR			P *
	NCA n=36 (%37,8)	SAP n=24 (%25,2)	AKS n =35(%36,8)	
Cins				
Erkek	8 (22,2)	16 (66,7)	23 (65,7)	<0.0001
Kadın	28 (87,8)	8 (33,3)	12 (34,3)	
DM				
Yok	30(83,3)	14(58,3)	26(74,2)	=0.098
Var	6(16,6)	10(41,6)	9(25,7)	
HT				
Yok	17(47,2)	10(41,6)	18(51,4)	=0.762
Var	19(52,8)	14(58,3)	17(48,6)	
Dislipidemi				
Yok	16(44,4)	2(8,4)	12(34,2)	=0.012
Var	20(55,6)	22(91,6)	23(56,8)	
Sigara				
Yok	29(80,5)	16(66,7)	14(40)	=0.002
Var	7(19,5)	8(33,3)	21(60)	
Obezite				
Yok	19(52,7)	18(75)	26(74,2)	=0.093
Var	17(47,3)	6(25)	9(25,7)	
Hasta Damar Sayısı				
Yok	36(100)	0	0	<0.0001
Tek Damar	0	9(37,5)	8(22,8)	
İki Damar	0	7(29,1)	9(25,7)	
Çok Damar	0	8(33,3)	18(51,4)	
Toplam	36	24	35	

DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon (* NCA grubuna göre)

LMN dışındaki ana koroner arterlerdeki(LAD, CX, RCA) ve total kalsiyum skoru gruplar arasında farklı olup SAP ve AKS grubunda NCA grubuna göre istatistiki anlamlılıkla daha yüksekti.(tablo 1)(şekil 2)



Şekil 2-Tüm hasta gruplarının total kalsiyum skorlarının karşılaştırılması

Yapılan pearson korelasyon analizinde; total kalsiyum skoru ile yaş ($r=0,366$ $p<0,0001$),erkek cinsiyet ($r=0,360$ $p<0,0001$), sigara ($r=0,257$ $p=0,006$),çoklu risk faktörü(>3 major kardiyovasküler risk faktörü $r=0,340$ $p<0,0001$),fosfor ($r=0,200$ $p=0,27$) arasında pozitif korelasyon saptandı.(tablo 3)

Tablo 3:total kalsiyum skoru ile korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
Yaş	0,366	<0,0001
Erkek cinsiyet	0,360	<0,0001
Sigara	0,257	0,006
Çoklu risk faktörü	0,340	<0,0001
Fosfor	0,200	0,027

Yapılan Multi Lineer Regresyon Analizi

Yaş, cinsiyet, DM, HT, dislipidemi, sigar, risk faktör sayısı, kalsiyum, fosfor, LDL, HDL nin total koroner kalsiyum skoruna etkisi incelendiğinde bağımsız faktörlerin yaş, erkek cinsiyet ve fosfor düzeyi olduğu gözlemlendi.(Tablo 4)

Tablo 4:Total kalsiyum skorunu etkileyen bağımsız faktörler

Değişkenler	beta	P	%95 Güven Aralığı
Yaş	15,8	0,006	4,710–26,915
Erkek cinsiyet	350,8	0,007	99,472–602,167
Fosfor	177	0,030	17,137–336,920

SAP ve AKS hastaların ateroskleroz progresyonu ve prognozlarının farklılıkları göz önüne alınarak her iki grup arasında yapılan laboratuvar ve klinik sonuçların karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yine her iki grup total kalsiyum skoru (SAP 320,5 ±422 - AKS 390,6±732,6 p=AD) , LAD arter kalsiyum skoru(SAP 191,5±252,4 - AKS 146,5±224,7 p=AD) , CX koroner arter kalsiyum skoru (SAP 52±97,9 - AKS 48,8±93,9 p=AD) ,RCA kalsiyum skoru kalsiyum skoru(SAP 52±97,9 - AKS 48,8±93,9 p=AD) arasında farklılık saptanmadı.(Tablo 5)

Tablo 5. SAP ve AKS hastaların laboratuvar ve klinik sonuçları

Parametre	GRUPLAR		p
	SAP n=24	AKS n=35	
Yaş	60.9±8,2	60.0±9,2	AD
LMN kalsiyum Skoru	17.7±64,9	10.5±26,4	AD
LAD kalsiyum skoru	191,5±252,4	146,5±224,7	AD
CX kalsiyum skoru	52±97,9	48,8±93,9	AD
RCA kalsiyum skoru	52,6±93,2	109,6±278,5	AD
Total kalsiyum skoru	320,5 ±422	390,6±732,6	AD
SistolikKanBasıncı (mmHg)	135,8± 22,1	129,7±18,5	AD
DiastolikKanBasıncı (mmHg)	81,3±9,9	78,8±11	AD
Nabız(/dk)	80±13	78±13	AD
BMI(kg/m2)	27,3±5,6	26,6±5,3	AD
LDL kolesterol(mg/dl)	104,2±38,8	107,5±35,2	AD
HDL kolesterol(mg/dl)	40,2±9,3	40,6±11,6	AD
Total kolesterol(mg/dl)	177,8±41,8	180,3±37,8	AD
Trigliserid(mg/dl)	181,1±94,2	192,8±181,8	AD
Kalsiyum (mg/dl)	9,2±0,5	9,2±0,4	AD
Fosfor (mg/dl)	3,7±0,6	3,6±0,6	AD

En az bir ana koroner arterinde tanımlanabilir aterosklerotik lezyona bağlı daralma olan hastalar koroner arter hastalığı gurubu olarak tanımlandı (KAH n=59).Yapılan koroner anjiyografisinde tanımlanabilir aterosklerotik lezyonu olmayan hastalar normal koroner anjiyografi gurubu olarak tanımlanıp (NCA n=36) hastaların laboratuvar ve klinik özellikleri karşılaştırıldı.

Tablo 6:NCA ve KAH grubunun klinik ve laboratuvar sonuçları

Parametre	GRUPLAR		p
	NCA n=36	KAH n=59	
Yaş	54.7±8,5	60.4±8,8	=0.200
LMN kalsiyum Skoru	0	13.4±45,7	<0.0001
LAD kalsiyum skoru	3,8±12,4	164,8±253,2	<0.0001
CX kalsiyum skoru	0,5±2,9	50,1±94,6	<0.0001
RCA kalsiyum skoru	1,25±4,9	86,4±222,9	<0.0001
Total kalsiyum skoru	5,6±15,3	362,1±601,6	<0.0001
Sistolik Kan Basıncı (mmHG)	130,8± 21,5	132,2±20,1	=0,762
Diastolik Kan Basıncı (mmHG)	79,3±11,5	79,8±10,5	=0.858
Nabız(/dk)	72±10	79±13	=0.014
BMI	25.2±5,7	26,8±5,8	=0.442
LDL kolesterol(mg/dl)	108,2±29,1	106,3±36,4	=0.785
HDL kolesterol(mg/dl)	42,1±7,8	40,4±10,6	=0,389
Total kolesterol(mg/dl)	196,8±55,6	179,2±39,2	=0.104
Trigliserid(mg/dl)	240,1±236,6	188,2±151,4	=0.243
Kalsiyum	9,3±0,4	9,2±0,4	=0.254
Fosfor	3,63±0,6	3,59±0,6	=0.770
Paratitroidhormon	52,4±17,4	45,2±20,7	=0.076

Her iki grup total kalsiyum skoru (NCA 5,6 ±15,3 - KAH 362,1±601,6 p=<0,0001) , LAD arter kalsiyum skoru (NCA 3,8±12,4 -KAH 164,8 ±253,2 p=<0,0001) , CX koroner arter kalsiyum skoru (NCA 0,5 ±2,9 - KAH 50,1±94,6 p=<0,0001),RCA kalsiyum skoru kalsiyum skoru(NCA 125 ±4,9 - KAH 86,4±222,9 p=<0,0001) arasında KAH gurubu lehine anlamlı farklılık saptandı.(Tablo 6)

Hasta gurupları arsında yaş, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, LDL kolesterol, , total kolesterol, trigliserid, kalsiyum ve fosfor, parathormon değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu. HDL kolesterol düzeyi KAH gurubunda daha düşük olmasına karşın guruplar arasında istatistiki fark yoktu ($P=0,389$).Her iki gurup kalp hızları açısından karşılaştırıldığında (NCA $72,7\pm11,5/\text{dk}$ - KAH $79,3\pm12,9/\text{dk}$ $P=0,014$) KAH olan gurubunun kalp hızının daha yüksek olduğu görüldü. Yine hasta guruplarının BMI düzeyleri benzerdi (NCA $25,2\pm5,7$ -KAH $26,8\pm5,8$ $P=0.442$) .(tablo 6)

NCA ve KAH olan her iki gurup risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında Cinsiyet açısından her iki gurup farklıydı. KAH gurubunda erkek hastalar daha fazlaydı ($P<0,0001$). Erkeklerde OR(od ratio)=6,825 (%95 GA 2,632–17,698).Erkeklerde KAH riski kadınlara göre 6,8 kat fazla olduğu görüldü. DM açısından her iki gurup arasında anlamlı farklılık yoktu ($P=0,07$).HT açısından her iki gurup arasında anlamlı farklılık yoktu.($P=0,057$).

Dislipidemi açısından guruplar arasında farklılık vardı ($P=0,031$) OR=2,571 (%95 GA 1,056–6,261) KAH popülasyonunda dislipidemi normal guruba göre 2,57 kat fazladır. Sigara açısından her iki gurup farklıydı ($P=0,003$) OR =4,005 (%95 GA 1,517 -10,569) sigara içme oranı KAH gurubunda 4 kat fazlaydı.

6. Tartışma

Koroner arter hastalığının klinik prezentasyonlarının çoğunun daha önceden semptomatik olmayan popülasyonda meydana gelmesi, klasik risk faktörlerinin ve bu amaçla yapılan risk skalalarının risk belirlemede sınırlılıkları bu amaçla farklı tarama testlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. KAH varlığını ve şiddetini tespit etmede egzersiz stres EKG, myokard perfüzyon sintigrafisi, Dobutamin stres ekokardiografi gibi noninvaziv yöntemler kullanılmaktadır. Bu tanı araçlarının farklı klinik durumlardan etkilenmesi, her hastada uygulanamaması ve değişen sensitivite, spesifite değerleri nedeniyle semptomatik hastalarda sıklıkla koroner anjiyografi gibi invaziv yöntemlerin kullanımına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi uygulanan hastaların yaklaşık %25 in de koroner patoloji saptanmadığı, hastaların %66 sında girişim gerektirmeyen koroner arter hastalığı saptandığı gösterilmiştir (64). Bu amaçla daha kolay ulaşılabilir, non invaziv daha ekonomik,

doğruluk ve duyarlılık oranı yüksek tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulması koroner kalsiyum skorunun bu alanda kullanıma girmesini sağlamıştır. Çalışmamızda KAH erken tanısında, SAP ve AKS lu hastaların klinik ve prognoz yönünden karşılaştırılmasında koroner kalsiyum skorunun kullanılabilirliğini araştırdık.

Çalışmamızda KAH grubunu NCA gurubu le karşılaştırdığımızda Sol ana koroner arter kalsiyum skoru dışındaki tüm ana koroner arterlerde lokal kalsiyum skoru ve total kalsiyum skoru (NCA $5,6 \pm 15,3$ - KAH $362,1 \pm 601,6$ $p < 0,0001$) KAH gurubu lehine istatistiksek anlamlılıkta daha yüksekti. (Tablo 6) Daha önce yapılan bir multivaryant analizde(130) erkek cinsiyet ve koroner kalsiyum skorunun KAH varlığı öngörmede bağımsız risk faktörü olduğu yönünde olup çalışmamızda da benzer sonuçlar saptadık.

Total kalsiyum skoru ile ilişkili pearson korelasyon analizinde; özellikle KAH için risk faktörü olan ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara ve çoklu kardiyak risk faktörü ile total koroner kalsiyum skorunun ilişkili olduğunu saptadık.(tablo 3). Bu sonuç koroner kalsiyum yükünün pasif birikimden ziyade koroner arter hastalığı risk faktörlerinden etkilenen aktif bir olay olduğu ve daha önceki çalışmalarda gösterilen koroner kalsiyum skorunun aterosklerotik yük ile ilişkili olduğu yönündeki bilgilerle uyumludur.(94–98) Buda bize total koroner kalsiyum skorunun KAH taramasında bir risk faktörü olarak kullanılabileceğini gösterebilir. Laboratuvar sonuçlarında total koroner kalsiyum skoru ile elektrolitlerden fosforla hem korelasyon hem multi lineer regresyon analizinde bağımsız ilişki saptadık.(Tablo 3–4) Bu konuda bilgiler sınırlı olup daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Yine yaptığımız multiliner regresyon analizinde koroner arter total kalsiyum skorunu etkileyen bağımsız faktörler olarak yaş, erkek cinsiyet ve plazma fosfor düzeyini saptadık.(Tablo 4)

NCA grubunda lokal kalsium skoru ve total kalsiyum skoru KAH belirgin olarak düşüktü (total kalsiyum skoru < 30) (NCA $5,6 \pm 15,3$ - KAH $362,1 \pm 601,6$ $p < 0,0001$). Yapılan çalışmalarda total kalsiyum skoru $< 4- 30$ arası düşük riskli gurup olarak tanımlanmıştır. (124) Hasta gurubumuzdaki NCA lı hastalardan elde edilen kalsiyum skorları bu sonuçlarla uyumlu çıkmıştır. NCA gurubunda çok azda olsa koroner kalsifikasyon görülmesi NCA gurubundaki hastaların bir kısmında görülebilecek aterosklerotik ilk evrelerde görülen damar duvarında dışa doğru plak gelişimini gösteren pozitif remodeling ile ilişkili olabilir. Bu nedenle koroner arter

hastalığı yönünden orta ve yüksek riskli hasta grubunda olup, artmış koroner arter kalsiyum skoruna rağmen anjiyografide NCA tespit edilen hastalarda ilk evre aterosklerotik lezyonları tanımlamak için çok kesitli BT anjiyografi ve İVUS la koroner arterler değerlendirilebilir.

Her iki grup kalp hızları açısından karşılaştırıldığında (NCA 72 ± 10 /dk - KAH $79 \pm 12,9$ /dk $P=0,014$) KAH olan grubunun kalp hızının NCA grubundan daha yüksek olduğunu gördük. Artmış kalp hızının hastalarda sıklıkla artmış sempatik aktivite ve azalmış parasempatik aktivite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Artmış kalp hızının kardiyovasküler vasküler morbidite ve mortaliteyi artırdığı yönünde yayınlar olup,(152) yine hayvan deneylerinde artmış kalp hızının ateroskleroza ve plak rüptürüne meyli artırdığı yönünde veriler bulunmakta olup çalışmamızda da benzer bir sonuçla karşılaştık, Bu konuda daha spesifik geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda NCA grubu ile karşılaştırıldığında erkeklerde KAH riski kadınlara göre 6,8 kat fazla olduğu görüldü. Genel popülasyonda bu oranın 3–4 kat fazla olduğu bilinmektedir. DM ve HT açısından her iki grup arasında istatistiki anlamlılıkta farklılık yoktu (DM için $P=0,07$; HT için $P=0,057$). DM ve HT sıklığı daha fazla olmakla birlikte istatistiki anlamlılığa ulaşmadı. Bu sonuç daha önce yapılan epidemiyolojik verilerle uyumlu değildir.(18–23–24)Bu sonuç hasta grubunun seçiminden veya hasta sayısının az olmasından kaynaklı olabilir.

Dislipidemi açısından gruplar arasında istatistiki anlamlılıkta farklılık vardı.($P=0,03$) KAH popülasyonunda dislipidemi normal gruba göre 2,57 kat fazlaydı. Sigara açısından her iki grup farklıydı ($P=0,003$) sigara içme oranı KAH grubunda 4 kat fazla olup sigara kullanımı ve dislipidemi sıklığının KAH grubunda yüksek oluşu epidemiyolojik verilerle uyumluydu.(14–16)

Çalışmamızda KAH farklı klinik prezentasyonları olan AKS gelişen hastalarla SAP olan hastaları karşılaştırdık. Hasta gruplarının laboratuvar sonuçları benzerdi. Yine her iki grubun lokal kalsiyum skorları ve total kalsiyum skoru (SAP $320,5 \pm 422$ - AKS $390,6 \pm 732,6$ $p=AD$) benzerdi. Daha önce yapılan bazı posmortem çalışmalarda (153) ve IVUS çalışmalarında (154) stabil plaklarla, rüptüre olmuş AKS gelişimine neden olan plaklar arasında koroner kalsifikasyon açısından fark bulunmazken, yapılan diğer bazı çalışmalar akut plak rüptürü gelişen veya ani ölüm

görülen hastaların koroner kalsiyum yükünün daha fazla olduğu gösterilmiştir.(155) Bizde çalışmamızda AKS gelişen hastalarla SAP olan hastalar arasında koroner kalsiyum skorları arasında fark saptamadık. Bu konuda total kalsiyum skorunun kesitsel olarak rüptüre meyilli plağı tespit etmede yetersiz olduğunu ancak aterosklerotik yükü yansıttığından global olarak artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. (121)Yine kesitsel olarak koroner kalsiyum miktarından ziyade koroner kalsiyum miktarındaki yıllık artış oranının(>%15) kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olabileceği yönünde yayınlar bulunmaktadır.(146–147) Koroner kalsiyum miktarı ile akut kardiyovasküler olay arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Bu alanda daha fazla çalışma ve veriye ihtiyaç vardır.

7-Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızda koroner arter hastalığı saptanan grupta normal koroner anjiyografi saptanan gruba göre istatistiki anlamlılıkta artmış koroner kalsiyum skoru saptadık. Koroner arter hastalığı risk faktörleri ile koroner kalsiyum skoru arasında benzer ilişki saptadık. Tüm bulgular göz önüne alındığında koroner arterlerde kalsiyum birikimi aterosklerozla ilişkili olup, koroner arter hastalığını saptamada tanı aracı olarak kullanılabilir. Ateroskleroz zemininde gelişen akut kardiyovasküler olayları değerlendirmede kesitsel olarak bakılan koroner kalsiyum skoru yeterli bilgi vermemektedir.Bu amaçla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

10. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436–1442
2. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Apr;19(4):847–53
3. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol.* 1998 Oct;9(5):471–4
4. Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation-specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum *Arterioscler Thromb.* 1994 Apr;14(4):605–16
5. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association *Circulation.* 1995 Sep 1;92(5):1355–74
6. Reckless J, Rubin EM, Verstuyft JB, Metcalfe JC, Grainger DJ. Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor-alpha is correlated with monocyte infiltration in mouse lipid lesions *Circulation.* 1999 May 4;99(17):2310–6
7. Witztum JL, Palinski W Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? *Clin Immunol.* 1999 Feb;90(2):153–6
8. Yokota T, Hansson GK Immunological mechanisms in atherosclerosis. *J Intern Med.* 1995 Dec;238(6):479–89
9. Gimbrone MA Jr, Nagel T, Topper JN Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology *J Clin Invest.* 1997 Dec 1;100(11 Suppl):S61–5
10. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death *N Engl J Med.* 1984 May 3;310(18):1137–40
11. Davies MJ, Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis *Circulation.* 1996 Oct 15;94(8):2013–20
12. 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 Sep 28;100(13):1481–92
13. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation.* 1997 Nov 4;96(9):3243–7

14. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA*. 1999 Dec 8;282(22):2149–55
15. Böttcher M, Falk E Pathology of the coronary arteries in smokers and non-smokers. *J Cardiovasc Risk*. 1999 Oct;6(5):299–302.
16. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. 1: *Am Heart J*. 1995 Sep;130(3 Pt 1):580–600
17. Roberts WC. Frequency of systemic hypertension in various cardiovascular diseases *Am J Cardiol*. 1987 Sep 18;60(9):1E-8E.
18. Falk E Cardiac causes of death in hypertension. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1989;196: 33–41
19. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assman G Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J*. 1990 May;11(5):462–71.
20. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC Jr, Winston M, Zinberg S. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1751–5.
21. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease *Lancet*. 1996 Apr 6;347(9006):949–50
22. Laakso M Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999 May;48(5):937–42
23. American Diabetes association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart diseases in people with diabetes:10–11 february 1998,*Diabetes Care* 1998;1551–1559
24. Marso SP, Mak KH, Topol EJ Diabetes mellitus: biological determinants of atherosclerosis and restenosis. *Semin Interv Cardiol*. 1999 Sep;4(3):129–43.
25. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med*. 1997 May 1;336(18):1312–4.
26. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FMEffects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 1991 Oct 24;325(17):1196–204
27. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study *N Engl J Med*. 1998 Jun 4;338(23):1650–6.
28. Denke MA, Grundy SM Hypercholesterolemia in elderly persons: resolving the treatment dilemma. *Ann Intern Med*. 1990 May 15;112(10):780–92.

29. Rasheed Q, Nair R, Sheehan H, Hodgson JM Correlation of intracoronary ultrasound plaque characteristics in atherosclerotic coronary artery disease patients with clinical variables *Am J Cardiol.* 1994 Apr 15;73(11):753–8.
30. Thadani U. Medical therapy of stable angina pectoris. *Medical therapy of stable angina pectoris.*
31. Thadani U, Chohan A. Chronic stable angina pectoris. Strategies for effective drug therapy. *Postgrad Med.* 1995 Dec;98(6):175–6, 179–83
32. Braundwald E, Sobel B. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In Braundwald E, ed. *Heart diseases a textbook of cardiovascular medicine*, 1988:1191–221
33. Asirvatham S, Sebastian C, Thadani U. Choosing the most appropriate treatment for stable angina. *Safety considerations Drug Saf.* 1998 Jul;19(1):23–44
34. Thadani U. Treatment of stable angina *Curr Opin Cardiol.* 1999 Jul;14(4):349–58
35. Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1989 Feb;79(2):287–91
36. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation.* 1997 Jul 1;96(1):345–54.
37. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Radionuclide Imaging)--developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology *J Nucl Cardiol.* 1995 Mar-Apr;2(2 Pt 1):172–92.
38. Verani MS. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging *Curr Probl Cardiol.* 1993 Aug;18(8):481–525.
39. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; ACC; AHA; ASE. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 Oct;16(10):1091–110
40. Fraker TD Jr, Fihn SD; 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee; American College of Cardiology; American Heart Association, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Williams SV et al. *J Am Coll Cardiol.* 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

- on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. 2007 Dec 4;50(23):2264–74
41. Ross R Atherosclerosis is an inflammatory disease *Am Heart J*. 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419–20
 42. Davies MJ Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation*. 1996 Oct 15;94(8):2013–20
 43. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, Hinnen ML. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction *N Engl J Med*. 1986 Aug 14;315(7):417–23
 44. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(13):1598–660
 45. Davies MJ, Thomas AC, thrombosis and acute coronary arter lesions in sudden cardiac ischemic death *N.England J Med* 1984;310:1137–40
 46. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction *N Engl J Med*. 1980 Oct 16;303(16):
 47. Andreotti F, Kluft C Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol Int*. 1991;8(5):336–51
 48. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL et.al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):282–292
 49. Sones FMjr, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1962 Jul;31:735–8
 50. Amplatz K, Formanek G, Stanger P, Wilson W Mechanics of selective coronary artery catheterization via femoral approach. *Radiology*. 1967 Dec;89(6):1040–7
 51. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology*. 1967 Nov;89(5):815–24
 52. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1756–824

53. Wilkins DT, Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R Coronary collateral circulation *N Engl J Med*. 1971 Aug 5;285(6):352–3.
54. Heupler FA Jr. Syndrome of symptomatic coronary arterial spasm with nearly normal coronary arteriograms *Am J Cardiol*. 1980 Apr;45(4):873–81.
55. Waters DD, Szlachet J, Bonan R, Miller DD, Dauwe F, Theroux P Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease *Circulation*. 1983 Feb;67(2):310–5
56. Kemp HG, Evans H, Elliott WC, Gorlin R Diagnostic accuracy of selective coronary cinearteriography *Circulation*. 1967 Oct;36(4):526–33
57. Detre KM, Wright E, Murphy ML, Takaro T. Observer agreement in evaluating coronary angiograms. *Circulation*. 1975 Dec;52(6):979–86
58. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association *Circulation*. 1975 ;51(4 Suppl):5–40.
59. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings *Ann Intern Med*. 1979 Sep;91(3):350–6
60. Roberts CS, Roberts WC. Cross-sectional area of the proximal portions of the three major epicardial coronary arteries in 98 necropsy patients with different coronary events. Relationship to heart weight, age and sex. *Circulation*. 1980 Nov;62(5):953–9
61. Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation *Circulation*. 1977 Feb;55(2):329–37
62. Davis K, Kennedy JW, Kemp HG Jr, Judkins MP, Gosselin AJ, Killip T. Complications of coronary arteriography from the Collaborative Study of Coronary Artery Surgery (CASS). *Circulation*. 1979 Jun;59(6):1105–12
63. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, Krone R, Pichard AD, Vetrovec GW, Noto TJ. Coronary arteriography 1984–1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989 May;17(1):5–10
64. Papaconstantinou HD, Marshall AJ, Burrell CJ Diagnostic cardiac catheterisation in a hospital without on-site cardiac surgery. *Heart*. 1999 May;81(5):465–9
65. Manghat NE, Morgan-Hughes GJ, Marshall AJ, Roobottom CA Multi-detector row computed tomography: imaging the coronary arteries. *Clin Radiol*. 2005 Sep;60(9):939–52

66. McCollough CH, Morin RL The technical design and performance of ultrafast computed tomography. *Radiol Clin North Am.* 1994 May;32(3):521–36
67. Janowitz WR. Current status of mechanical computed tomography in cardiac imaging *Am J Cardiol.* 2001 Jul 19;88(2A):35E-38E
68. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, Knez A, Klingenberg-Regn K, Reiser MF. Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. *Radiology.* 2000 Nov;217(2):564–71
69. Vogl TJ, Abolmaali ND, Diebold T, Engelmann K, Ay M, Dogan S, Wimmer-Greinecker G, Moritz A, Herzog CT techniques for the detection of coronary atherosclerosis: multi-detector row CT coronary angiography *Radiology.* 2002 Apr;223(1):212–20
70. Pannu HK, Flohr TG, Corl FM, Fishman EK Current concepts in multi-detector row CT evaluation of the coronary arteries: principles, techniques, and anatomy. *Radiographics.* 2003 Oct;23 Spec No:S111–25
71. Herzog P, Jakobs TF, Wintersperger BJ, Nikolaou K, Becker CR, Reiser MF Radiation dose and dose reduction in multidetector row CT (MDCT) *Radiologe.* 2002 Sep;42(9):691–6
72. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987 May 28;316(22):1371–5.
73. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995 Aug 1;92(3):657–71
74. Herzog C, Ay M, Engelmann K, Abolmaali N, Dogani S, Diebold T, Vogl TJ Visualization techniques in multislice CT-coronary angiography of the heart. Correlations of axial, multiplanar, three-dimensional and virtual endoscopic imaging with the invasive diagnosis Rofo. 2001 Apr;173(4):341–9.
75. Becker CR, Ohnesorge BM, Schoepf UJ, Reiser MF Current development of cardiac imaging with multidetector-row CT. *Eur J Radiol.* 2000 Nov;36(2):97–103
76. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, Saia F, Lemos PA, McFadden EP, Pattynama PM, Serruys PW, Krestin GP, de Feyter PJ Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12):2265–70.
77. Martuscelli E, Romagnoli A, D'Eliseo A, Razzini C, Tomassini M, Sperandio M, Simonetti G, Romeo F Accuracy of thin-slice computed tomography in the detection of coronary stenoses. *Eur Heart J.* 2004 Jun;25(12):1043–8
78. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, Runza G, McFadden EP, Baks T, Serruys PW, Krestin GP, de Feyter PJ. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography *Circulation.* 2005 Oct 11;112(15):2318–23

79. Kuroda T, Seward JB, Rumberger JA, Yanagi H, Tajik AJ Left ventricular volume and mass: comparative study of two-dimensional echocardiography and ultrafast computed tomography. *Echocardiography*. 1994 Jan;11(1):1–9.
80. Schlosser T, Konorza T, Hunold P, Kühl H, Schmermund A, Barkhausen J Noninvasive visualization of coronary artery bypass grafts using 16-detector row computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 15;44(6):1224–9
81. Lepor NE, Madyoon H, Friede G. The emerging use of 16- and 64-slice computed tomography coronary angiography in clinical cardiovascular practice. *Rev Cardiovasc Med*. 2005 Winter;6(1):47–53
82. Feyter PJ, Nieman K Noninvasive multi-slice computed tomography coronary angiography: an emerging clinical modality. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 15;44(6):1238–40.
83. Schlosser T, Konorza T, Hunold P, Kühl H, Schmermund A, Barkhausen J. Noninvasive visualization of coronary artery bypass grafts using 16-detector row computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 15;44(6):1224–9.
84. Chiurlia E, Menozzi M, Ratti C, Romagnoli R, Modena MG. Follow-up of coronary artery bypass graft patency by multislice computed tomography. *Am J Cardiol*. 2005 May 1;95(9):1094–7.
85. Pache G, Saueressig U, Frydrychowicz A, Foell D, Ghanem N, Kotter E, Geibel-Zehender A, Bode C, Langer M, Bley T Initial experience with 64-slice cardiac CT: non-invasive visualization of coronary artery bypass grafts. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):976–80
86. Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ, van Ooijen P, Munne A, van Geuns RJ, de Feyter PJ Coronary angiography with multi-slice computed tomography *Lancet*. 2001 Feb 24;357(9256):599–603.
87. Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Derlien H, Schulte C, Wenkel E, Moshage W, Bautz W, Daniel WG, Kalender WA, Baum U Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography *Circulation*. 2001 May 29;103(21):2535–8.
88. Gilard M, Cornily JC, Rioufol G, Finet G, Pennec PY, Mansourati J, Blanc JJ, Bosch J. Noninvasive assessment of left main coronary stent patency with 16-slice computed tomography. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 1;95(1):110–2
89. Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J*. 1990 Mar 15;266(3):625–36
90. Price PA Gla-containing proteins of bone *Connect Tissue Res*. 1989;21(1–4):51–7
91. Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, Yoshiki S, Hirokawa K. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta. *J Clin Invest*. 1993 Dec;92(6):2814–20
92. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1994 Oct;94(4):1597–604

93. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1993 Oct;92(4):1686–96
94. Doherty TM, Detrano RC. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int*. 1994 Mar;54(3):224–30
95. Boström K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions *J Clin Invest*. 1993 Apr;91(4):1800–9
96. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;421(4):277–90.
97. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355–74.
98. Ross R. the pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s, *Nature* 1993; 362:801 -9
99. Detrano RC, Wong ND, French WJ, Tang W, Georgiou D, Young E, Brezden OS, Doherty T, Brundage BH. Prevalence of fluoroscopic coronary calcific deposits in high-risk asymptomatic persons. *Am Heart J*. 1994 Jun;127(6):1526–32
100. Goel M, Wong ND, Eisenberg H, Hagar J, Kelly K, Tobis JM. Risk factor correlates of coronary calcium as evaluated by ultrafast computed tomography *Am J Cardiol*. 1992 Oct 15;70(11):977–80
101. Hoeg JM, Feuerstein IM, Tucker EE. Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*. 1994 Jul;14(7):1066–74.
102. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA, Lauer RM. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study *J Am Coll Cardiol*. 1996 Feb;27(2):277–84.
103. Timins ME, Pinski R, Sider L, Bear G. The functional significance of calcification of coronary arteries as detected on CT. *J Thorac Imaging*. 1991 Dec;7(1):79–82
104. Koh KK, Hwang HK, Kim PG, Lee SH, Cho SK, Kim SS, Han JJ, Lee YT, Park PW, Yoon DH. Isolated left main coronary ostial stenosis: intraoperative transesophageal echocardiography during surgical angioplasty. *Int J Cardiol*. 1994 Feb;43(2):202–6
105. Fernandes F, Alam M, Smith S, Khaja F. The role of transesophageal echocardiography in identifying anomalous coronary arteries. *Circulation*. 1993 Dec;88(6):2532–40
106. Breen JF, Sheedy PF 2nd, Schwartz RS, Stanson AW, Kaufmann RB, Moll PP, Rumberger JA. Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease. *Radiology*. 1992 Nov;185(2):435–9

107. Carr JJ, Crouse JR 3rd, Goff DC Jr, D'Agostino RB Jr, Peterson NP, Burke GL Evaluation of subsecond gated helical CT for quantification of coronary artery calcium and comparison with electron beam CT *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Apr;174(4):915–21
108. Becker CR, Jakobs TF, Aydemir S, Becker A, Knez A, Schoepf UJ, Bruening R, Haberl R, Reiser MF Helical and single-slice conventional CT versus electron beam CT for the quantification of coronary artery calcification *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Feb;174(2):543–7
109. Goldin JG, Yoon HC, Greaser LE 3rd, Heinze SB, McNitt-Gray MM, Brown MS, Sayre JW, Emerick AM, Aberle DR Spiral versus electron-beam CT for coronary artery calcium scoring *Radiology*. 2001 Oct;221(1):213–21
110. Stanford W, Thompson BH Imaging of coronary artery calcification. Its importance in assessing atherosclerotic disease *Radiol Clin North Am*. 1999 Mar;37(2):257–72
111. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827–32
112. Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M Jr Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol*. 1993 Aug 1;72(3):247–54
113. 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 Mar;141(3):375–82
114. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837–47
115. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987–1003
116. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 4;44(3):720–32
117. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure Hypertension. 2003 Dec;42(6):1206–52
118. Neaton JD, Wentworth D Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099

- white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992 Jan;152(1):56–64
119. Heller RF, Chinn S, Pedoe HD, Rose G How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 May 12;288(6428):1409–11
 120. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995 Oct 15;92(8):2157–62
 121. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) Project *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 6; 46(5):807–14
 122. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):158–65
 123. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):210–5
 124. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, Chomka EV, Liu K. 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 May 27;107(20):2571–6
 125. Vlieninghart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, van Dijck W, van Rooij FJ, Witteman JC Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):572–7
 126. LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, Barlow CE, Radford NB, Levine BD, Pippin JJ, Gibbons LW, Blair SN, Nichaman MZ. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women *Am J Epidemiol*. 2005 Sep 1;162(5):421–9
 127. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 23;49(3):378–402

128. Park R, Detrano R, Xiang M, Fu P, Ibrahim Y, LaBree L, Azen S Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):
129. Guerci AD, Spadaro LA, Goodman KJ, Lledo-Perez A, Newstein D, Lerner G, Arad Y. Comparison of electron beam computed tomography scanning and conventional risk factor assessment for the prediction of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Sep;32(3):673–9.
130. Kennedy J, Shavelle R, Wang S, Budoff M, Detrano RC. Coronary calcium and standard risk factors in symptomatic patients referred for coronary angiography *Am Heart J*. 1998 Apr;135(4):696–702
131. Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, Berman D Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography *Circulation*. 2002 Apr 16;105(15):1791–6
132. Knez A, Becker CR, Leber A, Ohnesorge B, Becker A, White C, Haberl R, Reiser MF, Steinbeck G. Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses *Am J Cardiol*. 2001 Nov 15;88(10):1191–4.
133. Detrano R, Gianrossi R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, Froelicher V Exercise-induced ST segment depression in the diagnosis of multivessel coronary disease: a meta analysis *J Am Coll Cardiol*. 1989 Nov 15;14(6):1501–8
134. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance *JAMA*. 1998 Sep 9;280(10):913–20
135. Shavelle DM, Budoff MJ, LaMont DH, Shavelle RM, Kennedy JM, Brundage BH Exercise testing and electron beam computed tomography in the evaluation of coronary artery disease *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):32–8.
136. Kajinami K, Seki H, Takekoshi N, Mabuchi H Noninvasive prediction of coronary atherosclerosis by quantification of coronary artery calcification using electron beam computed tomography: comparison with electrocardiographic and thallium exercise stress test results *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov 1;26(5):1209–21
137. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, Mahmarian JJ. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia *Circulation*. 2000 Jan 25;101(3):244–51
138. Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda-Peats R, Dahlbeck J, Hayes SW, Friedman JD, Kang X, Polk D, Hachamovitch R, Shaw L, Rozanski A. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):923–30
139. Budoff MJ, Jacob B, Rasouli ML, Yu D, Chang RS, Shavelle DM. Comparison of electron beam computed tomography and technetium stress testing in differentiating cause of dilated versus ischemic cardiomyopathy *J Comput Assist Tomogr*. 2005 Sep-Oct;29(5):699–703

140. Le T, Ko JY, Kim HT, Akinwale P, Budoff MJ. Comparison of echocardiography and electron beam tomography in differentiating the etiology of heart failure Clin Cardiol. 2000 Jun;23(6):417–20
141. Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study J Am Coll Cardiol. 2001 Jul;38(1):105–10
142. Laudon DA, Vukov LF, Breen JF, Rumberger JA, Wollan PC, Sheedy PF 2nd Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department Ann Emerg Med. 1999 Jan;33(1):15–21
143. Schmermund A, Baumgart D, Möhlenkamp S, Kriener P, Pump H, Grönemeyer D, Seibel R, Erbel R. Natural history and topographic pattern of progression of coronary calcification in symptomatic patients: An electron-beam CT study Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Mar;21(3):421–6
144. Yoon HC, Emerick AM, Hill JA, Gjertson DW, Goldin JG Calcium begets calcium: progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects. Radiology. 2002 Jul;224(1):236–41
145. Raggi P, Cooil B, Shaw LJ, Aboulhson J, Takasu J, Budoff M, Callister TQ Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. Am J Cardiol. 2003 Oct 1;92(7):827–9.
146. Raggi P, Cooil B, Ratti C, Callister TQ, Budoff M Progression of coronary artery calcium and occurrence of myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus Hypertension. 2005 Jul;46(1):238–43
147. Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Jul;24(7):1272–7
148. Achenbach S, Daniel WG Imaging of coronary atherosclerosis using computed tomography: current status and future directions Curr Atheroscler Rep. 2004 May;6(3):213–8
149. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography N Engl J Med. 1998 Dec 31;339(27):1972–8
- 150- Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial J Am Coll Cardiol. 2005 Jul 5;46(1):166–72
151. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, Welty FK, Bachmann GA, Hecht H, Rumberger JA Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). Circulation. 2005 Jul 26;112(4):563–71
152. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Samuelsson O, Svardsudd K The Multifactor Primary Prevention Trial in Göteborg, Sweden. Comparison with a previously untreated population sample Drugs. 1986;31 Suppl 1:47-51

153. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1996 Sep 1;94(5):1175–92
154. Beckman JA, Ganz J, Creager MA, Ganz P, Kinlay S. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Oct;21(10):1618–22
155. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996 Apr 1;93(7):1354–63

12-Özgeçmiş

Ege üniversitesi tıp fakültesi	1996–2002
Pratisyen doktor olarak Bismil 1 Nolu sağlık ocağı	2002–2003
Araştırma görevlisi Dicle üniversitesi tıp fakültesi kardiyoloji A.D.	2003–2008