

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

KORONER ATEROSKLEROZ YAYGINLIĞI İLE
KOROİD KALINLIĞININ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Çağrı Özben

Tez Danışmanı
Doç.Dr.Özgür Bayturan

MANİSA 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Özgür Bayturan'a;

İhtisasım süresince tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum, değerli hocalarım Prof.Dr. A. Rıza Bilge'ye, Prof. Dr. Hakan Tıkız'a, Prof. Dr. U. Kemal Tezcan'a,

Uzmanlık tezime katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. R. Göktuğ Seymenoğlu'na ve göz hastalıkları kliniğine;

Uzmanlık tezimin istatistik kısımlarındaki katkılarından dolayı Halk Sağlığı AD öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a;

Kardiyoloji kliniğine geldiğim ilk günden, bugüne kadar birlikte keyifle ekip ruhuyla çalıştığım, çok değerli meslektaşlarıma;

Eğitim sürecim boyunca birlikte çalıştığımız ve yardımlarını benden hiç esirgemeyen Celal Bayar Üniversitesi Kardiyoloji kliniği tüm hemşirelerine ve personeline;

Tıp Fakültesi ve uzmanlık eğitimim süresince desteklerini hep hissettiğim kıymetli yol arkadaşlarım, dostlarım; Dr. Ahmet Herdem'e, Dr. Yavuz S. Tokmak'a,

Yaşadığı süre boyunca desteğini her daim hissettiğim, oğlu olmaktan gurur duyduğum, eleştirilere açık, hoşgörülü, sorumluluk sahibi, vicdanlı, iyi bir insan olmanın her şeyin önünde olduğunu öğütleriyle bana benimseten canım babama;

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, beni her zaman yüreklendiren, desteğini her zaman hissettiğim canım ailem, hayattaki vazgeçilmezlerim annem ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Çağrı Özben

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II.	GENEL BİLGİLER.....	3
III.	GEREÇ YÖNTEM.....	21
IV.	BULGULAR.....	25
V.	TARTIŞMA.....	29
VI.	SONUÇ.....	31
VII.	ÖZET.....	32
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET.....	34
IX.	KISALTMALAR.....	36
X.	KAYNAKLAR.....	38

GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı gittikçe artan koroner arter hastalığı (KAH) dünyada morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 16 milyon kişinin KAH'tan muzdarip olduğu ve bunların çoğunluğunun da asemptomatik olduğu ifade edilmektedir(1-2). Dünya Sağlık Örgütü istatistiklerine göre 2007 yılında dünyadaki ölümlerin %33,7'sinin kardiyovasküler hastalıklara, %29,5'inin ise kansere bağlı olduğu bildirilmektedir.(3) Kardiyovasküler hastalıkların maliyetinin, diğer hastalık gruplarına göre daha fazla olması da ülke ekonomileri açısından KAH'ın önemini ortaya koymaktadır(3-4).

Ateroskleroz, KAH'ın en sık sebebidir(5). Ateroskleroza katkıda bulunan mekanizmalar oldukça karmaşık ve çok sayıdadır. Uzun süre ateroskleroz oluşumunun damar içerisinde pasif bir lipit depolanmasına bağlı olduğu ve zamanla lipit birikiminin artması ile damarların tamamen tıklandığı sanılmıştır(6). Ancak son zamanlardaki bilgilerimize göre ateroskleroz, multifaktöriyel ve çok aşamalı bir hastalık olup, başlangıcından son dönemine kadar her aşamasında progresyon gösteren kronik enflamasyon rol almaktadır. Eşlik eden her risk faktörü de enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunmaktadır. Major risk faktörleri ile aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti arasında pozitif bir ilişki olmasına karşın, bu risk faktörlerinin görüldüğü bazı kişilerin klinik açıdan asemptomatik olması sorunlar oluşturmaktadır. Bu sorunları çözmek için kullanılan ve non-invaziv testler olarak bilinen karotis arterin ultrasonografi (US) ile incelenmesi, elektron beam tomografi (EBT), US bazlı endotelial fonksiyon çalışmaları semptomsuz olgularda aterosklerozun monitorizasyonunu ve subklinik aterosklerozun değerlendirilmesini sağlamaktadır(7).

Koroid insan vücudundaki en çok vaskülarizasyona sahip dokulardan biri olup; dış retinanın oksijenizasyon ve beslenmesinde, retinanın ısı regülasyonunda, retinanın pozisyonel durumunda, retinal artık maddelerin uzaklaştırılmasında ve büyüme faktörlerinin salgılanmasında önemli görevler üstlenir.Retinayı

etkileyen pek çok hastalıkta koroid önemli rol oynar, fakat son zamanlara kadar koroidin uygun görüntülenmesi ve kalınlığının doğru ölçümü mümkün olmamıştır. Optik koherens tomografi (OCT) cihazları ticari olarak sunulduğundan beri, koroid kalınlığının invivo ölçümü mümkün olmuştur(8).

Yapılan çalışmalarda diyabetik gözlerde koroid kalınlığının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha ince olduğu tespit edilmiş. Bunda diyabetik koroid anjiyopatisinin, retinopatinin derecesi ve maküla ödemi varlığı ile ilişkili olduğu görülmüştür. (9)

Koroid kalınlığı glokom hastalarında incelenmiş kapalı açılı glokom hastalarında daha ince olduğu gösterilmiştir(10). Akay ve arkadaşları genç erişkinlerde hipertansiyonun koroid kalınlığına etkisini değerlendirmişler, 80 hipertansif, 80 sağlıklı gönüllü yaş ve cinsiyet açısından fark olmayan iki gruba ayrılmış. Bu iki grup arasında hipertansif hastaların koroid kalınlığının sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı derecede ince olduğu görülmüş(11).

Görüldüğü gibi koroid kalınlığı ile ateroskleroz risk faktörleri arasında karşılaştırmalı çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Ancak koroner arter ateroskleroz yaygınlığı ile ilişkili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile subfoveal koroid kalınlığı ile koroner ateroskleroz yaygınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz kanda dolaşan başta LDL kolesterol olmak üzere, lipoprotein parçacıklarının sağlam ve/veya disfonksiyone vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi, okside olması ,okside LDL kolesterolün tetiklediği sitokinlerin , büyüme faktörlerin salgılanması ile başlayan monosit , makrofaj , T lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast vb. hücrelerin rol oynadığı kronik inflamatuvar, fibroproliferatif bir damar hastalığıdır. Aterosklerozun yol açtığı klinik durumlar iyi bilinmektedir, bunları koroner arter hastalığı, inme, periferik vasküler hastalıkları oluşturmaktadır(12). Aterosklerozun ilk fazında histolojik olarak intimadaki fokal kalınlaşma ile birlikte düz kas hücrelerinde ve ekstraselüler matrikste artış mevcuttur. Hemopoetik kök hücrelerinden türediği düşünülen, düz kas hücreleri intima tabakasına göç eder ve çoğalır(13). Bunu intraselüler ya da ekstraselüler lipid depozitlerinin birikerek yağlı çizgilenmeler oluşturması izler. Yağlı çizgilerin derin tabakasında bulunan düz kas hücreleri apoptozise yatkındır. Apoptoz sonucu makrofaj infiltrasyonu ve sitoplazmik kalıntıların kalsifikasyonun, yağlı çizgilerden aterosklerotik plak formuna geçişe katkısı olduğu düşünülmektedir(14). İlk oluşum okside-LDL yi fagositte ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağlı çizgilerdir. Daha sonra bu yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonun eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Fibröz plak yağlı çizgilerdeki artan sayıda lipid yüklü düz kas hücrelerinin oluşturduğu konnektif doku birikimi ile oluşmaktadır. Plağın fibröz baş kısmının tüm plağa oranı ve kalınlığı klinik durumu belirleyen en önemli faktördür. Daha ileri lezyonlar lümen ve media tabakasından revaskülarize olurlar ve çoğu zaman kalsifiye olabilen nekrotik lipidden zengin çekirdek içerirler. Endotelde hasar plak üzerine pıhtı oturursa lümeni kısmi ya da tam tıkar. İlerlemiş lezyonlar koroner arter yeniden şekillenmesi ile ilişkilidir(15).

PATOGENEZ

Ateroskleroz patogeneğinde endotel disfonksiyonu, dislipidemi, inflamatuvar, immünolojik faktörler, plak rüptürü ve sigaranın da bulunduğu birçok faktör rol oynamaktadır.

Aterosklerotik damar hastalığı kardiyovasküler hastalıkların en önemli kısmını oluşturmaktadır. Ateroskleroz oluşumunda ve ilerlemesinde dislipidemi, hiperkoagülabilite, oksidatif stres, enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve enfeksiyon gibi pekçok faktörün rol oynadığı  ne sürülmüştür(16).

ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Dislipidemi ile birlikte tetiklenen endotel disfonksiyonu aterosklerozun başlangıç basamağıdır. Normal ya da minimal hastalıklı koroner arterleri olan hastalar arasında ailede koroner arter hastalığı öyküsünün varlığı mikrosirk lasyondaki endotel disfonksiyonuna işaret eden koroner arter kan akım regülasyonundaki bozulmanın en önemli predikt r d r(17). Aile  yk s  ile olan ilişki diğer tüm risk faktörlerinden bağımsızdır. Genetik ve çevresel risk faktörlerinin aditif etkisi olarak pozitif aile öyküsü; hiperkolesterolemi ve yaş ile ilişkili endotel disfonksiyonunu arttırmaktadır. Endotel disfonksiyonu okside LDL tarafından tetiklenir. Sigara içimi ile daha da kötüleşebilir(18).

DİSLİPİDEMI

Ateroskleroz gelişiminde lipid bozuklukları önemli bir oynamaktadır. Özellikle düşük yoğunluklu lipoproteinlerin(LDL) yüksek olması (19) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL)düşük olması ateroskleroz gelişimi için önemli risk faktörüdür. Okside LDL endotel hücre yüzeyinde parçalanmaya neden olabilir(20) , makrofajlardan sitokin salınımı ve antikor üretimi trombosit agregasyonunu artırabildiği gibi plak instabilitesinde de önemli rol oynayabilir. LDL nin aksine HDL ise ters kolesterol transferi, endotel fonksiyonlarının devamı, tromboza karşı koruma ve düşük kan vizkozitesinin sağlanması gibi antiaterojenik özelliklere sahiptir. Sonuç olarak plazma HDL kolesterol seviyesi ile kardiyovasküler risk arasında ters ilişki mevcuttur.

İNFLAMASYON VE SİTOKİNLER

Ateroskleroz gelişimine yönelik ilk gözlem ve teorilerden bu yana inflamasyonun varlığı iyi bilinmektedir(21). İnflamasyonun hem hücresel hem de humoral mekanizmalarının aterosklerozda rol oynadığı düşünülmektedir(22). Okside LDL ile modifiye olan makrofajlardan bir dizi inflamatuvar madde, sitokin ve büyüme faktörleri salınmaktadır. Bunlar arasında en bilinenler monosit kemotatik protein (MCP-1), intrasellüler adezyon molekülü(ICAM-1), makrofaj ve granülosit-makrofaj stimüle edici faktörler, çözünür CD40 ligand, interlökin IL-1, IL-3, IL-8 ve IL-18 ve tümör nekroz faktör alfa TNF alfa'dır(23-24). Damar duvarının subendotelyal bölgesinde lipid birikimi ve sonrasında lökositlerin toplanması aterosklerozdaki ısrarcı vasküler inflamasyonun karakteristiğidir. Aterosklerotik plak ilerleyip genişledikçe adventisya tabakasından media ve intima tabakasına doğru ilerleyen kendi mikrovasküler ağlarını kazanırlar(vasa vasorum). Bu ince duvarlı damarlar çatlamaya ve plak içine kanamaya meyillidir. Plak kanaması koroner ateroskleroz ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm gerçekleşen 24 hastanın kalbinin incelendiği bir histolojik çalışma bunu kanıtlamaktadır(25). Plak stenozu yüzde 70-80 i geçip miyokarda sunulan kan akımında kritik azalmaya yol açana kadar ateroskleroz asemptomatiktir. Bu geniş lezyonlar tipik angina pectoris semptomlarına yol açabilirler. Bununla birlikte akut koroner , serebrovasküler sendrom (kararsız angina , miyokard infarktüsü,ani ölüm ve inme) tipik olarak yüzde 50 den az darlığa yol açan plakların rüptürüne bağlı oluşmaktadır(26).

KORONER ARTERYAL DOLAŞIM

Koroner anatomi birçok kişide benzer olmakla birlikte kişiden kişiye farklılıklar gösterir. Koroner arter ismi bu arterlerin koroner olukta seyretmesinden dolayı verilmiştir. Çıkan aortanın alt kısmında sinus valsalva adı verilen genişlemiş yapılar bulunmaktadır.Temel olarak üç adet sinüs valsalva bulunur.Anterior yerleşimli sağ sinüs valsalvadan sağ koroner arter, sol posterior yerleşimli sol

sinüs valsalsvadan sol ana koroner arter çıkarken, üçüncü sinüs valsalsvadan normalde koroner arter çıkmaz. Koroner arterlerin asendan aortadan çıktıkları noktaya ostiyum adı verilmektedir. Sağ koroner ostiyumu sağ sinüs valsalsvadan daha dik bir açıyla çıkarken; sol ana koroner arter daha açılı bir şekilde sol sinüs valsalsvadan çıkar. Bazı kişilerde sol ön inen arter (LAD) ve sirkumfleks arterler (CX) ayrı ostiyumlardan çıkmakta ve sol ana koroner arter izlenmemektedir(27). Bu durum çıkış anamolisi olmayıp normalin varyantı kabul edilmektedir.

Sol ana koroner arter: Sol sinüs valsalsvadan çıktıktan sonra pulmoner trunkus ile sol atriyum arasından sol atriyoventriküler oluğa ulaşır ve bir bölümü sol atriyal appendiks tarafından kaplanmıştır. Sol ana koroner arter sol atriyoventriküler oluğa ulaşınca insanların üçte ikisinde LAD ve CX olmak üzere iki dala ayrılır. Üçte birinde ise intermediyer arter olarak bir dala daha ayrılır.

Sol ön inen arter: İnterventriküler oluğa doğru oblik olarak seyreder. Üçte bir apekse kadar ilerler; geriye kalanlarda ise apeksi geçip posterior interventriküler olukta sonlanır. LAD den sayıları 2-9 arasında değişen diyagonal dallar çıkar. Genellikle bu dallardan ilki en gelişmiş olandır. Bazen en gelişmiş dal olarak sol ana koroner arterden ayrılabilir o zaman "**DUAL LAD**" denir. LAD den interventriküler oluğa dik olarak çıkan dallar septal arterler olarak isimlendirilir. LAD; interventriküler septumun ön üçte ikisini, sol ventrikülün anterior ve lateral duvarını, anterolateral papiller kasın bir kısmını ve sağ ventrikülün anteromediye bölümünün üçte birlik kısmını besler.

Sirkumfleks arter: Sol ana koroner arterden çıktıktan sonra atriyoventriküler olukta sola doğru kıvrılarak seyreder. İlk büyük dal obtus marginal daldır. Kruks bölgesi interatriyal ve interventriküler olukların birleştiği bölgedir; bu bölgeye ulaşan damara göre baskınlık belirlenir. CX sol ventrikül serbest duvarının lateralini ve anterolateral papiller kasın bir kısmını ayrıca atriyal dal sayesinde sol atriyumu besler. CX arteri arka inen arteri PDA veriyorsa sol ventrikülün inferiorunu ve interventriküler septumun inferior üçte birini de besler.

Sağ koroner arter: RCA sağ sinüs valsavdan neredeyse dik bir açıyla çıktıktan sonra atriyoventriküler olukta sağa doğru seyreder. Genellikle ilk dalı konus dalıdır. Konus dalı sağ ventrikül çıkım yolunu beslemektedir. Akut margin boyunca tabandan apekse belirgin bir akut marginal dal vardır ve sağ ventriküler serbest duvarın lateral duvarın üçte ikisini besler. Sinoatriyal nod %60 RCA, %40 CX ten ; atriyoventriküler nod ise %80 RCA dan beslenir.

KORONER ARTER HASTALIĞI

Koroner arter hastalığı; koroner arter kan akımının genellikle ateromatöz bir plakla daralması veya tıkanması gibi miyokardın beslenmesini bozan çeşitli faktörlerin oluşturduğu hastalık olarak adlandırılır. Miyokardın beslenmesini bozan nedenler koroner arterlerle alakalı olabileceği gibi kapaklar veya miyokardla ilgili patolojilere bağlı da ortaya çıkabilir.

Miyokard iskemisi nedenleri

Ateroskleroz
Doğumsal koroner arter anomalileri
Mikrovasküler angina
Koroner ostiyumların daralması (sfiliz,aort disseksiyonu)
Koroner arter spazmı
Koroner arter diseksiyonu
Koroner arter embolileri ve miyokard hipertrofisi
Hipertrofik ve dilate kardiyomyiropati

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada erişkinlerde en önemli morbidite ve mortalite sebebidir(28). Koroner arter hastalığı toplumumuzda da dünya ülkelerinde olduğu gibi en fazla ölüme ve iş gücü kaybına yol açan sağlık sorunudur. Ülkemizde Onat ve ark. tarafından yapılan TEKHARF (Türkiye erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri kohort çalışması) çalışması ile KAH prevalansı 1990 yılında %5.4 lük orandan 10 yıl sonra yarı yarıya artarak %8.1 'e tırmanmıştır. On yıllık dönemdeki nedeni bilinen tüm ölümlerden %42'si KAH kökenli olduğu bulunmuştur(28).

KAH klinikte değişik şekillerde karşımıza çıkar. Bunlar hastalığın farklı ortaya çıkış şekilleri olup hastalar bu durumların herhangi biriyle karşımıza gelebilir. Bu durumlar hastalığın farklı evreleri gibi algılanmamalı ve birbirleri arasında geçişler ve örtüşmeler gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Koroner rater hastalığının bu farklı ortaya çıkış biçimleri şunlardır. 1. Kararlı angina pektoris , 2. Akut koroner sendrom, 3. Sessiz iskemiler, 4. Ani ölüm, 5. Kalp yetmezliği, 6. Ritim ileti bozukluğu

Angina pektoris

Miyokardın oksijen ihtiyacı ile sunum arasındaki dengesizlik sonucu meydana gelen miyokard iskemisine bağlı göğüs ağrısına denir. Angina pektoris miyokard iskemisinin sonucunda oluşan göğüs ve çevresinde hissedilen rahatsızlık hissidir. Anginaya endişe ve boğulma hisse eşilk edebilir. Göğüsteki rahatsızlık ezilme mengene ile sıkıştırma baskı hissi şeklinde tarif edilmektedir. Angina genelde sternumun arkasına yerleşimlidir onun dışında sırta ,çeneye , sol kola, sağ kola , boyna ,epigastriyuma yayılabilir. Göğüs ağrısının miyokard iskemisine bağlı olanının dört özelliği dikkate alınır. Ağrının yeri,süresi,eforla ilişkisi,ortaya çıkartan ve rahatlatan faktörler(29).

KARARLI ANGİNA

Kararlı angina; eforla meydana gelen, istirahat ile geçen angina için kullanılır. Efor anginası göğüs ağrılarının en sık şeklidir. Ağrı genellikle egzersiz şiddeti ile orantılıdır.Yine soğuk gibi çevresel etmenler veya emosyonel stres de ağrının başlangıcını kolaylaştırabilir. Ağrı genellikle 3-5 dakika sürer, istirahat veya dilaltı nitratla geçer. Tipik angina için;

1)karakteristik kalite ve sürede sternum arkasında göğüs ağrısı

2)egzersiz veya emosyonla ortaya çıkan

3)istirahat veya nitratla geçen göğüs ağrısı; işte bu üç özelliği de taşıyorsa tipik anginadan bahsedilir.Bu üç özelliğin ikisini taşıyorsa atipik angina ; sadece birini taşıyor veya hiç birini taşımiyorsa nonkardiyak göğüs ağrısı olarak değerlendirilir(30).

Kanada kardiyovasküler derneğinin angina sınıflaması

Sınıf I	Günlük fiziksel aktiviteler anginaya neden olmaz;aşırı egzersizle angina +
Sınıf II	Günlük aktivitede hafif kısıtlanma;hızlı yürüme,yokuş çıkma,soğuk havada veya emosyonel stres altında iken yürüme veya merdiven çıkma anginaya neden olur
Sınıf III	Günlük fiziksel aktivitede belirgin kısıtlama;normalde yürüdüğü mesafede veya basamakta angina olması
Sınıf IV	Herhangi bir fiziksel aktivite anginaya neden olur,istirahatte de angina olabilir.

AKUT KORONER SENDROM

Akut koroner sendrom; iskemik kalp hastalığının ani olarak dakikalar ve saatler içinde ortaya çıkan ve yaygın olarak görülen klinik tabloları içerir. İskemik kalp hastalığı hastaların üçte birinden fazlasında akut koroner sendrom olarak ortaya çıkmaktadır. Akut koroner sendrom benzer fizyopatolojiyi paylaşan

- 1.kararsız (unstable) angina pectoris,
- 2.ST yükselmesiz miyokard infarktüsü ,
- 3.ST yükselmeli miyokard infarktüsü klinik tablolarını kapsar.

Klinik tablo ve tedavi yöntemleri dikkate alındığında benzerlikler nedeniyle ilk iki tablo genellikle birlikte değerlendirilir. Bununla birlikte didaktik sebeplerle ayrı bölümlerde değerlendirilseler de akut koroner sendromun tabloları arasında klinik seyir ve tedavi sürecinde birbirlerine geçişlerin olabileceği unutulmamalıdır.

Ateroskleroza bağlı akut koroner sendrom tabloları ortak bir fizyopatolojiyi paylaşmaktadır. Temel fizyopatolojik mekanizma genellikle korone arterde subkritik darlığa yol açan bir plağın çatlaması veya yüzeyel erozyonu ile tetiklenen koagülasyon kaskadının intralüminal tromboza yol açması olarak özetlenebilir. İntralüminal trombozun damar lümenini tam tıkaması klinik olarak ST elevasyonu miyokard infarktüsü olarak karşımıza çıkarken, subtotal

darlıklarda kararsız angina'ya yol açar. Ancak klinik tabloyu belirleyen tek faktör oklüzyonun total ya da subtotal oluşu değildir; bunun dışında interensek fibrinolitik aktivite, kolleteral dolaşımın varlığı ve yaygınlığı sürece ilave olan spazm gibi pek çok faktör nihai klinik tabloyu belirler.

KARDİOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

Kardiyovasküler risk faktörlerine baktığımız zaman değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, cinsiyet , aile öyküsüdür.

YAŞ

Yaşın erkeklerde 45 yaş ve üzeri; kadınlarda 55 yaş ve üzeri olması iskemik kalp hastalığı risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Örnek olarak 62 yaşındaki bir kişinin bir yıl içinde koroner kalp hastalığı nedeniyle ölme riski 22 yaşındaki kişiye göre 500 kat daha fazladır.

CİNSİYET

Kadınların menopo'z dönemine kadar iskemik kalp hastalığı erkeklerde 4 kat daha sık gözükme'ktedir. Post menopo'zal dönemde prevalans kadın ve erkekte eşitlenir.

AİLE ÖYKÜSÜ

Yine erken yaşta (birinci derece erkek akrabada 55 yaşından; birinci derece kadın akrabada 65 yaşından önce) koroner kalp hastalığına ait aile anamnezi , bu hastalığın ailevi olma eğilimi yüzünden bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Değiştirilebilen risk faktörlerine baktığımız zaman sigara, hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite, sedanter yaşam, dislipidemi, metabolik sendrom vb. sayılabilir(31,32).

SİGARA

Sigara kullanımına bağlı ölümlerin yüzde 35-40 ını iskemik kalp hastalığı oluşturmaktadır. Günde 20 adet sigara içen bir kişinin iskemik kalp hastalığı

riskinin, içmeyenlere göre 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sigaranın aterosklerozu hızlandırması birçok mekanizmayla gerçekleşmektedir.

LDLkolesterol oksidasyonun artması endotel disfonksiyonu spontan agregasyon eğiliminin artışı ve inflamatuvar göstergelerin yükselmesi bu mekanizmaların en önemlileridir. Sigara sadece iskemik kalp hastalığının değil, yanı sıra periferik arter hastalığı, inme ve aort anevrizması için de ciddi risk faktörüdür.(33)

HİPERTANSİYON

Hipertansiyon ile ateroskleroz ilişkisi kompleks niteliktedir ve iki yönlüdür.

Hipertansiyon ateroskleroz için hem bir risk faktörüdür, hem de özellikle ileri yaşlardaki büyük arterlerin kompliyansındaki azalmaya bağlı olarak

aterosklerozun bir sonucudur. Hipertansiyon başlıca shear stress mekanizmasıyla endotel fonksiyonlarını bozmakta ve plak oluşumu ve rüptür sürecine katkıda bulunmaktadır. Framingham kohortu'nda hipertansif hastalarda koroner arter hastalığı riski normatansiflere göre iki misli artmıştır. Yine hipertansiyon ile ilgili ilk primer koruma çalışmalarının sonuçlarına göre diyastolik arter basıncında 5-6 mmhg'lık düşüşlerin bile iskemik kalp hastalığı riskinde %20-25'lik azalmaya yol açtığı görülmüştür.

DIABETES MELLİTUS

Diabetik kadınlarda koroner kalp hastalığı riski yükselmekte ve nondiyabetik erkeklere yaklaşmaktadır. DM sadece major bir risk faktörü değil aynı zamanda koroner arter hastalığı eşdeğeridir. Diabetin aterojeneze yol açması ve hızlandırması çok yönlüdür. Diabetin bizzat kendisinin vasküler sistemde metabolik etkileri olurken diğer taraftan lipid metabolizmasını bozarak ve diğer risk faktörlerini daha sık barındırması nedeniyle aterojenezi hızlandırır. Söz gelimi diyabetiklerde hipertansiyon sıklığı diyabetik olmayanlara göre çok daha fazladır.(%80-90) DM diğer bir olumsuz yanı ise bu hastalarda revaskülarizasyon girişimlerinin başarısı çok daha düşüktür.

SEDANter YAŞAM TARZI

Sedanter hayat iskemik kalp hastalığı için bir risk faktörü kabul edilmektedir. Düzenli ve orta derecede zorlu egzersizin kardiyovasküler riski azalttığı gösterilmiştir.

ATEROJENİK DİYET

Genel olarak düzenli olarak diyetle alınan 100 mg kolesterolün plazma kolesterol düzeyini 2-2,5 mg/dl artırdığı bilinmektedir. Buna karşılık doymuş yağlardan zengin diyetler içerdikleri kolesterol miktarına bakılmaksızın plazma kolesterolünü, çoklu doymamış yağlardan zengin diyetlere kıyasla üç kat daha fazla artırmaktadır. Hayvansal proteinler, bitkisel proteinlere oranla daha aterojeniktir; yine diyetle bulunan karbonhidratın hem niceliği hem de niteliği önemlidir. Sukroz ve fruktoz , glukoz ve laktoza oranla daha aterojeniktir.

DEPRESYON VE MENTAL STRES

Hem depresyonun hem de stresin kardiyovasküler riski artırdığı bilinmektedir. Stres katekolamin deşarjına yol açmaktadır; hem vazokonstriksiyon hem de miyokardın oksijen açığının artışına neden olmaktadır. Depresyon hali ise iskemik kalp hastalığı riskini artırmakla kalmamakta, iskemik kalp hastalığının varlığı halinde de prognozu olumsuz etkilemektedir.

YENİ KAH RİSK FAKTÖRLERİ

KAH prevalansını ve bazı hastalarda ortaya çıkan premature KAH nedenini açıklamak için, klasik major risk faktörleri yeterli olmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda (hiperhomosisteinemi, Lp(a) yüksekliği, BNP, high-sensitive C-reactive protein (HsCRP) yüksekliği, enfeksiyon, protrombotik faktörler, çözülebilir CD40 ligand ilişkisi gibi) bazı yeni risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak bunların bazıları geniş epidemiyolojik çalışmalarda tam kanıtlanamamış veya bazılarının modifikasyonu ile koroner arter hastalığında regresyon sağlanıp sağlanamayacağı tam anlaşılamamıştır.(34)

Yine yeni kah risk faktörlerinden biri olarak değerlendirilen karotis intima media kalınlığı (İMK), ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür(35). Ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterinin sık

olarak incelenmesinden dolayı, 1990'lı yıllardan itibaren İMK ölçümünde karotis arterinin kullanılmasına başlanılmıştır(36). O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda karotis intima media kalınlığı (KİMK) ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır(37-39). KİMK'nin ultrason ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. İMK'nin artışı, intima ve media tabakalarının kalınlaşması sonucunda olmaktadır(40). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz; medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. Sigara içimi ve yaş, karotis arter ateroskleroza gelişimi için en önemli iki risk faktörüdür. Diğerleri, önem sırasına göre, hipertansiyon, diyabet, cinsiyet (erkeklerde 75 yaşın altında daha sıkken, kadınlarda 75 yaş üstünde daha sıktır) ve hiperlipidemidir. Bazı veriler kronik enfeksiyonun karotis arter hastalığı gelişiminde rolü olduğunu ortaya koyar(41). Bazı damarlar ateroskleroza daha eğilimli iken, aterosklerozun lokal veya tek bir alana kısıtlı kalması oldukça nadirdir. Aynı zamanda bir arteriyel bölgede hastalığa ait klinik belirtilerin ortaya çıkması, diğer arteriyel bölgelerde de klinik olayları kuvvetli bir şekilde belirlemektedir. İMK ölçümüyle, ilgi duyulan vasküler bölgenin uzağındaki bir bölgeden ölçüm yapılarak, o vasküler bölgeye ait bilgi verilebilmektedir. En sık karotid arter hastalığı ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki incelenmiş olup, değerlendirilmiştir(42-43). B-mod ultrasonografi noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle, bireylerdeki aterosklerotik yükün değerlendirilmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-mod ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeyel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (44).

Bir çok çalışmada, KİMK ile KAH sıklığı arasında ilişki tespit edilmiştir (36,38,45). Cardiovascular Health Study (CHS) çalışmasında, kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. Bu çalışmada, İMK arttıkça yıllık inme ve KAH insidansının arttığı

tespit edilmiştir(46). Rotterdam çalışmasında, 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve KİMK'de 0.163 mm'lik bir artışın, Mİ görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir.

Kardiyovasküler risk faktörlerine göre bir ayarlama yapıldığında, bu risk 1.25 olarak tespit edilmiştir.

İSKEMİK KALP HASTALIĞINDA TEŞHİS YÖNTEMLERİ

İskemik kalp hastalığının en önemli tanı yöntemi dikkatli alınan bir anamnezdır. Gerçekten de göğüs ağrısının temel nitelikleri dikkatle sorgulanmalıdır.

Elektrokardiyografi

Göğüs ağrısının aşık ve kesin nonkardiyak etyolojisi belirlenmedikçe istirahat EKG si mutlaka ilk incelemeler arasında olmalıdır. İskemik kalp hastalığı hastalarının ekg leri incelendiğinde yarısında EKG tamamen normal diğer yarısında ise EKG değişiklikleri tanı koydurucu özellikten ziyade non spesifik niteliktedir. Bu değişikliklerin en sık görülenleri non spesifik ST –T değişikliği ve anormal Q dalgalarıdır. Stabil angina pektorisde istirahat EKG sinin sınırlı tanı değerine karşın akut koroner sendromların teşhisinde EKG birinci derece önem taşır. Seri yapılan EKG takipleri AKS de tanı koydurucudur. AKS de %5 lik bir kısımda EKG nin tamamen normal olabileceği akılda tutulmalıdır.

NON İNVAZİV İSKEMİ TESTLERİ

Miyokard iskemisinin en sık sebebi olan koroner arterlerdeki kritik aterosklerotik darlığın gösterilmesi sıklıkla koroner anjiyografi ile gerçekleşir. Ancak koroner anjiyografi invaziv bir yöntem olduğundan orta derecede iskemik kalp hastalığı şüphesi olanlarda öncelikle non invaziv testlerle teyidi yani miyokard iskemisinin objektif delilinin gösterilmesi gerekir. **Stres testleri** (egzersiz testi, miyokard perfüzyon sintigrafi vs) nin genel prensibi hastaya efor veya miyokardın oksijen ihtiyacını artıran farmakolojik ajanların uygulanmasıyla miyokard iskemisinin oluşup oluşmadığının belirlenmesine

dayanır. Miyokard iskemisinin tayinin de EKG değışiklikleri (egzersiz testi) veya görüntüleme tekniklerinden (sintigrafi , ekokardiyografi) yaranılır.

Egzersiz testinin iskemik kalp hastalığı teşhisinin konulmasında duyarlılığı (sensitivitesi)%68 , spesifitesi %77 civarındadır. Sensitivite iskemik kalp hastalığını yaygınlığı ölçüsünde artar(47).

Egzersi testi sadece iskemik kalp hastalığı teşhisi için değil , yanı sıra iskemik kalp hastalarının risk sınıflaması ve prognoz tayini için de kullanılır.

Koroner arter hastalığı tamamen sessiz seyredebilir ve hastanın herhangi bir şikayeti olmayabilir. Yüzey alanının %75 ine kadar olan koroner darlıkları istirahatte kan akımını etkilemediğinden belirgin bir bulgu vermeyebilir. Bu nedenle egzersiz testi veya farmakolojik ajanlar kullnılarak stres oluşturulur ve istirahatte bulgu vermeyen darlıklar klinik ve tanısal olarak belirgin hale getirilir. Egzersiz sırasında miyokardın oksijen ihtiyacının karşılanabilmesi için normal kişilerde kalp debisinin artması ve koroner damarların genişlemesi ile koroner kan akımını 3-4 kat artar. Koroner arter darlığında ise egzersize cevap olarak damar genişleyemediğinden koroner kan akımı artışı minimal olur veya artış olmaz. **Miyokard perfüzyon sintigrafisinin** esası bu mekanizmaya dayanır. İstirahat ve stres görüntüleri karşılaştırılarak değerlendirme yapılır.Koroner arter hastalığının tanısında sintigrafinin tanısal doğruluğunun değerlendirildiği metaanalizlerde egzersiz için duyarlılık %87, özgüllük %73; vazodilatatör ajanlar için duyarlılık %89, özgüllük %75 bulunmuştur(48-49).

Stres ekokardiyografi; egzersiz ya da farmakolojik yöntemlerle meydana getirilen miyokard iskemisinin sol ventrikül duvar hareketlerine olan etkilerinin ekokardiyografi ile belirlenmesidir. Bunun için önce stres öncesi görüntüler kaydedilir daha sonra hastaya belirli bir protokol ile egzersiz yaptırılır ve zirve egzersize ulaştıktan hemen sonra görüntüler kaydedilir. Digital ortamda görüntüler karşılaştırılır; egzersizle yeni duvar hareket bozukluğunun ortaya çıkması veya önceki duvar hareket bozukluğunun kötüleşmesi testin pozitliklik kriteridir. Testin duyarlılık ve özgüllüğü %80-85 civarındadır.(49-50)

Pozitron Emisyon Tomografi(PET) , vücuda uygulanan bir metabolitin(FDG fluorine deoxyglucose) yardımı ile miyokardın metobolik olarak inceleyip bu

yolla canlı ve skar dokusunun ayrıt edilmesini sağlayan bir incelemedir. Sınırlı sayıdaki bulgu PET in miyokard iskemisini belirlenmesindeki teşhis gücünün miyokard perfüzyon sintigrafisinden daha iyi olduğunu göstermektedir. Ancak PET in asıl klinik uygulamadaki yeri miyokard canlılığının araştırılmasıdır(51).

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kardiyak MRI esas olarak kalp ve ilişkili büyük damarların anatomisini ortaya koyan bir inceleme olup son zamanlarda iskemik kalp hastalığının teşhisinde de kullanılabileceği anlaşılmıştır. Özellikle stres oluşturularak uygulanan kardiyak MRI miyakard perfüzyon çalışmasının en az miyokard perfüzyon sintigrafisi kadar teşhis değerinin olduğu gösterilmiştir(52).

Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi

Hızlı ve detaylı görüntü alınmasını mümkün kılan teknolojik gelişmeler sonucunda BT ile koroner arterler, kalp ve ilişkili yapıların ayrıntılı olarak incelenmesi mümkün hale gelmiştir. Kardiyak BT nin iskemik kalp hastalığının araştırılmasında başlıca iki ana kullanım alanı koroner kalsiyum varlığı ve kantitasyonu ile tomografik anjiyografi uygulamalarıdır.

Koroner kalsiyum varlığı, miktarı ve yaygınlığının hem koroner arter hastalığını öngörmeye hem de risk sınıflamasında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak öneme sahiptir. Koroner kalsifikasyonun koroner rater hastalığını belirlemede yüksek duyarlılığına yaklaşık %90 sahipken düşük özgüllüğe %50 sahip olması , bu amaçla rutin tarama testi olmasını mümkün kılmamaktadır.

Bilgisayarlı Tomografiyle Koroner Anjiyografi; koroner arterleri non invaziv olarak görüntüleyebilmektedir. BT koroner anjiyografinin duyarlılığı ve özgüllüğü %90 nın üzerindedir. Distal koroner segmentlerin daha düşük duyarlılıkla değerlendirilmesi, non spesifik plakların ve stentli segmentlerin iyi değerlendirilememesi BT anjiyonun başlıca zayıf noktalarıdır. BT koroner anjiyografinin negatif prediktif değeri yüksek bir testir(53-54).

UVEA

Uvea iris, siliyer cisim ve koroid olarak üç kısımda incelenir.

KOROID

Anatomi

Koroid uveanın retina ve sklera arasında uzanan arka bölümüdür. Önde ora serratadan arkada optik sinire kadar uzanan damarlı ve pigmente bir dokudur. Süngerimsi bir görünümde ve açıktan koyuya değişen kahverenktenir. Arka kutupta yaklaşık 0.22 mm ile en kalın olup, öne doğru gidildikçe yaklaşık 0.1 mm'ye kadar incelmektedir(55). Koroid tabakası damarsal yapılardan zengin olup, vücutta kütle başına kan akımının en yüksek olduğu dokulardan biridir. Göz küresindeki tüm kan hacminin %70'ten fazlası koryokapillarisde bulunur(56). Koroid dolaşımı sadece koroid beslenmesini sağlamayıp, bunun yanı sıra retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının da beslenmesini sağlar.

Histoloji

Koroid histolojik olarak 5 tabakadan oluşmaktadır.

Bu tabakalar içten dışa doğru sırasıyla:

1. Bruch membranı 2. Koryokapillaris 3. Sattler tabakası
4. Haller tabakası 5. Suprakoroid

Koroidin en içteki tabakası Bruch membranı olup, Bruch membranı da 5 tabakadan oluşmaktadır. Bu 5 tabaka dıştan içe doğru sırasıyla:

1. Koryokapillarisin bazal membranı 2. Dış kollajen tabaka
3. Elastik tabaka 4. İç kollajen tabaka 5. Retina pigment epitelinin bazal membranı

Koryokapillaris kapiller ağın en yoğun olduğu yer olan foveada 10 mikron kalınlıktadır. Perifere doğru gittikçe incilir ve kalınlığı 7 mikrona düşer (57).

Koroid Fonksiyonları

Vücutta damarlanması en yoğun dokulardan biri olan koroidin klasik olarak bilinen fonksiyonu retinanın dış tabakalarının besin ve oksijen ihtiyacının karşılanmasıdır. Retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının beslenmesi koroid tarafından sağlanır. Ancak koroidin başka fonksiyonlarının da olduğu gün geçtikçe daha net ortaya çıkmaktadır. Bu fonksiyonların başlıcaları termoregülasyon, koroid kalınlığının değişmesi ile retina pozisyonunun ayarlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanmasıdır (57).

Koroid Kan Akımının Regülasyonu

Koroid kan akımı otonomik kontrol altındadır ve esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Koroid diğer dokulara kıyasla çok yüksek hacimde kan akımına sahiptir. Koroid kan akımının bu denli yüksek olmasının sebebi halen tam olarak anlaşılamamakla birlikte, retina sıcaklığının sabit tutulmasının bu yüksek kan akımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca koroidin yüksek kan akımının olması geniş bir güvenlik aralığının olmasını da sağlamakta, bu sayede akımın azalmasına karşı yüksek bir tolerans göstermekte ve fonksiyonel bir yan etki görülmemektedir. Ancak dış retina tabakaları koroid kan akımına bağımlıdır. Koroid kan akımının otonomik sinir sistemi tarafından düzenlenmesi, sistemik hipertansiyonun etkilerinden kısmen korunmayı da sağlar. Sistemik dolaşımı etkileyen ajanlar da koroid kan akımını etkileyebilir ancak bu etki her zaman tahmin edildiği gibi olmamaktadır. Epinefrin ve anjiyotensin gibi vazokonstriktörler sistemik kan basıncını ve koroidde periferik direnci artırır. Ama koroidde kan akımında azalmanın aksine, net olarak kan akımında artışa sebep olurlar. Sistemik kan basıncının düşmesi koroidde periferik direncin düşmesine yol açar, ancak kan akımında çok az etkisi olur. Güçlü vazodilatör etkisi olan karbondioksit inhalasyonunun koroid akımında çok az etkisi olur. Ayrıca vazodilatörlerin lokal uygulanmasının da etkisi çok azdır. Servikal sempatik zincirin uyarımı koroidal kan akımını artırır, sempatektomi ise azaltır. Sempatik kontrolün kaybı retinal ödeme yol açar. Yani koroidde fizyolojik bir perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için sempatik tonusun sağlanması gereklidir. Bu gözlemler

koroid kan akımının kontrolünde otonom sinir sisteminin üstünlüğünü göstermektedir (58).

Koroidin Görüntülenmesi

- 1- İndosiyanın Yeşili Anjiyografi (İYA)
- 2-Lazer Doppler Flowmetre
- 3-Ultrasonografi
- 4-Optik Koherens Tomografi(OCT)

Koroid Görüntülenmesinde OCT

Spektral OCT sistemleri ile retinanın yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleri elde edilebilmesine karşın, bu cihazlarda standart görüntüleme teknikleri ile koroidin detaylı olarak görüntülenmesi, sklera-koroid sınırının tespiti ve koroid kalınlığının değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Bu sistemlerde ortalama 800 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanılmakta olup fotoreseptör tabakası ve retina pigment epiteli (RPE) ışıkta saçılmaya yol açmakta ve daha derindeki koroidal yapılardan yeterli görüntü elde edilememektedir(59). 1060 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanan deneysel OCT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesi ve koroid kalınlığının ölçülmesi mümkün olmaktadır(60-61). Ancak bu cihazlar deneysel olup, klinik kullanıma sunulmamıştır. Ayrıca kullanılan ışığın dalga boyunun artırılması retinal görüntülerin çözünürlüğünü olumsuz etkileyebilir(59).

Spaide ve ark. 2008 yılında spektral OCT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesine ve koroid kalınlığı ölçümlerinin yapılmasına imkan veren artırılmış derinlikli görüntüleme EDI (Enhanced Depth Imaging) OCT adını verdiklerini yeni bir teknik tanımlamışlardır(62). Bu teknikte OCT cihazı göze yaklaştırılarak, daha derindeki yapıların daha net görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Cihaz göze ekranın üst tarafına yakın ters bir görüntü elde edilene kadar yaklaştırılır. Bu görüntüde ekranın üst tarafında sklera– koroid yer almakta, yukarıdan aşağıya doğru retina tabakaları dıştan içe doğru görülebilmektedir. Spaide ve ark. bu görüntüleme için Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) OCT cihazını kullanmış ve ilk yapılan çalışmalarda bu ters görüntüler kullanılarak koroid değerlendirmesi yapılmıştır.

Spectralis® OCT cihazına daha sonra eklenen bir yazılımla, çekim modları içerisinde EDI eklenmiş olup bu modda cihaz görüntüyü otomatik olarak döndürmekte ve düz bir görüntü vermektedir(63). Bu görüntüler kullanılarak koroid kalınlığı ölçümü hiperreflektif retina pigment epitelinin dış kenarı ile sklera iç kenarı arası mesafe olacak şekilde cihazın programı kullanılarak manuel olarak yapılmaktadır.



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2016 yılında Celal Bayar Üniversitesi hastanesinde koroner anjiyografi endikasyonu ile kardiyoloji servisine yatırılan hastalar alındı. 18 yaş üstü, akli dengesi yerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın dışlama kriterleri ise diyabetes mellitus , hipertansiyon ve göz hastalıkları ile ilgili bilinen bir hastalığı olmak olarak belirlendi. Çalışma öncesinde Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Koroner anjiyografi yapılmış hastaların koroner anjiyografi öncesi kardiyovasküler risk faktörlerinin;

Hipertansiyon,

DM,

Dislipidemi,

Aile öyküsü,

SVO,

Sigara,

KBY,

PAH,

Yaş,

Geçirilmiş MI öyküsü

yer aldığı anjiyografi kağıtları tarandı. Çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların koroner anjiyografi sonuçları deneyimli en az iki kardiyolog tarafından değerlendirildi; koroner anjiyografi sonucunda herhangi bir koroner arterde >%50 darlık saptanan obstruktif koroner arter hastalığı(KAH) tanılı hastalar birinci grup, koroner arterde <%50 darlık saptanan non obstruktif KAH tanılı hastalar ikinci grup ve koroner anjiyografi sonucu normal koroner arter olarak değerlendirilen hastalar üçüncü grup olarak kategorize edildi. Daha sonra hastalar Celal Bayar Üniversitesi göz hastalıkları polikliniğine yönlendirildi ve enhanced depth

imaging optical coherence tomography EDI – OCT ile her hastanın her iki gözünün subfoveal koroid kalınlığı ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların koroid kalınlığı ölçümleri Cirrus HD-OCT (Cirrus; Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA) cihazı ile EDI (Enhanced depth imaging) modunda “HD 5 Line Raster” protokolü kullanılarak ölçümler yapıldı. Bu protokol 0,25mm aralıklarla yerleştirilmiş herbiri 6 mm uzunluğundaki horizontal tarayıcı hatlardan oluşmaktaydı. Her tarama 1024 A-scans/B-scans görüntüden oluşmaktaydı. Çalışmaya imaj çözünürlüğü 10 üzerinden en az 6 olan çekimler dahil edildi. Hastaların subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) ölçümleri fovea merkezinden yapıldı. (Şekil 1) SFKK ölçümleri manuel olarak retina pigment epitelinin hiperreflektif bandının dış kenarı ile skleral hiperreflektivitenin iç sınırı arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı. OCT görüntülemesi koroid kalınlığındaki diüurnal varyasyondan kaçınmak üzere saat 11.00 - 13.00 arasında uygulandı. Tüm hastaların ve sağlıklı katılımcıların OCT görüntülemeleri ve SFKK ölçümleri bu konuda tecrübeli iki hekim tarafından yapıldı. Ölçülen iki ayrı SFKK değerinin ortalaması alındı. Litarütüre bakıldığında 2014 yılında İbrahim Tuncer ve arkadaşlarının yaptığı sağlıklı gözlerde ortama koroid kalınlığı $268.8 \pm 49.2 \mu\text{m}$ olarak görülmüştür.

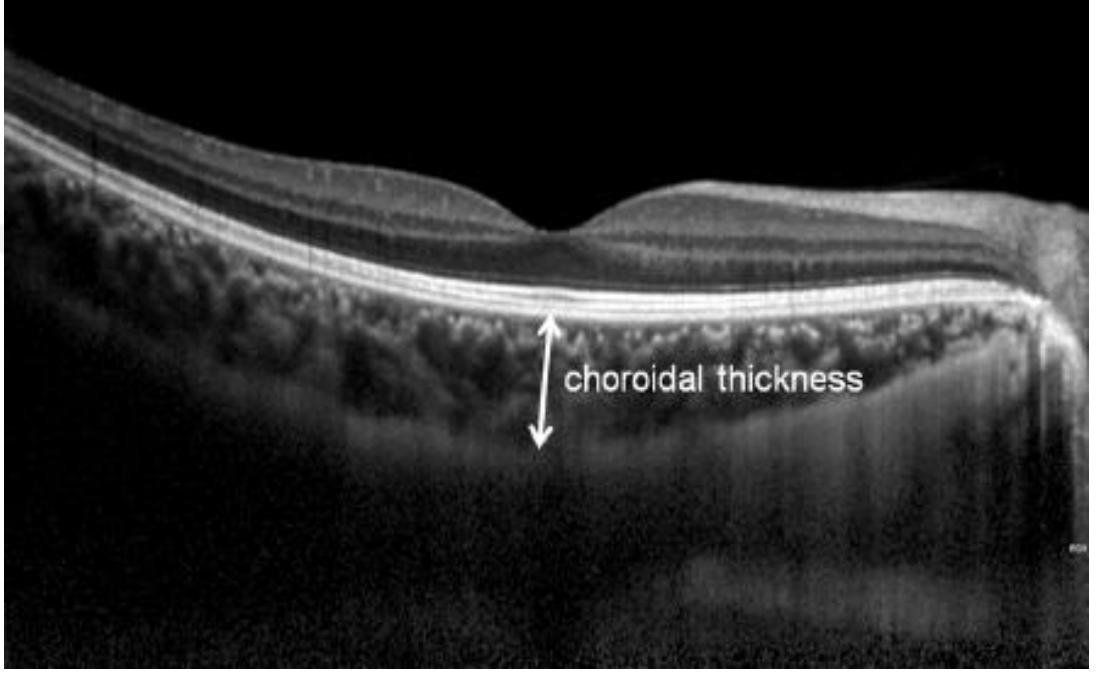
Elde edilen verilerin SPSS 15.0 ile analizi yapıldı. Koroid kalınlığı ile ilişkili olduğu, yapılan çalışmalarla belirlenmiş kardiyovasküler risk faktörlerinden olan hipertansiyon ve diyabetes mellitus dışlama kriteri olarak alındı.

Hipertansif ve diyabetik hasta grubu çalışmaya dahil edilmedi ve böylece koroner ateroskleroz yaygınlığı ile koroid kalınlığının ilişkisinin daha homojen bir çalışma grubunda yapılması amaçlandı.

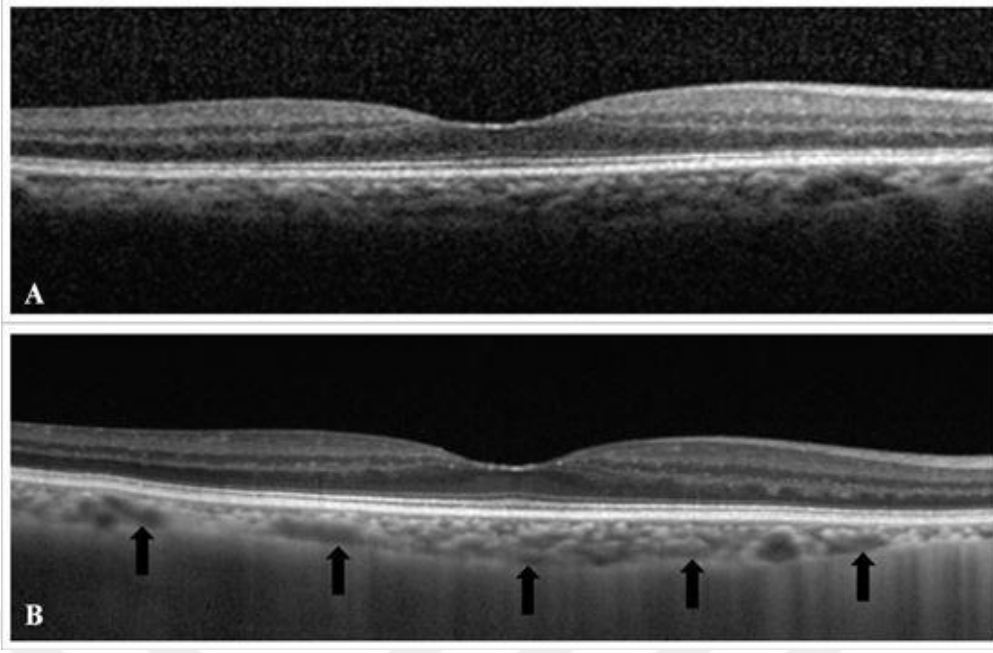
İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler Windows SPSS software version 15.0 programı ile analiz edildi. Sürekli parametreleri doğrulayıcı analizler (sıklık, ortalama, standart sapma, ortanca, range) için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çalışma gruplarının farklı değişkenlere göre değerlendirilmesinde Chi-Square ve Mann-Whitney testleri kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılımı

kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olması için, p değerinin tüm veriler için anlamlılık sınırı 0.05'in altı kabul edilmiştir.



Şekil 1 koroid kalınlığı ölçümü



Şekil 2 Sağlıklı bir gözde foveadan geçen standart bir OKT görüntüsü (A) ve EDI modunda alınmış OKT görüntüsü (B). (Oklar koroid – sklera bileşkesini göstermektedir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 39 hasta alındı. Birinci grupta koroner anjiyografide %50 ve üzeri darlık saptanan hastalar yer almakta, ikinci grupta ise koroner anjiyografide %50 nin altında darlık saptanan non obstruktif koroner arter hastaları yer almaktadır. Çalışmamızda bir de koroner anjiyografide normal koroner arter izlenen hastalar alındı. Birinci grup 10 hasta (%25,6) ikinci grup 17 hasta (%43,6) üçüncü grup ise 12 hastadan(%30,8) oluşmaktadır.

TABLO 1 Grupların sayısal ve yüzdesel olarak dağılımı

Grup	Obstruktif KAH	Non obstruktif KAH	Normal koroner arter
Sayı	10	17	12
Yüzde %	25,6	43,6	30,8

Birinci grubun sağ göz subfoveal koroid kalınlığı ortalaması 237 μm , ikinci grubun 290 μm , üçüncü grubun koroid kalınlığı ortalaması 281 μm olarak ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analizde (Kruskal- Wallis test) koroid kalınlığı koroner obstruksiyonu saptanan grupta anlamlı olarak ince bulunmuştur. (P=0,003)

Birinci grubun sol göz subfoveal koroid kalınlığı ortalaması 237 μm , ikinci grubun ortalaması 291 μm , üçüncü grubun koroid kalınlığı ortalaması da 277 μm olarak ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analizde (Kruskal- Wallis test) koroid kalınlığı koroner obstruksiyonu saptanan grupta anlamlı olarak ince bulunmuştur. (P=0,007)

TABLO 2

Kategorize edilen üç grubun subfoveal koroid kalınlığının karşılaştırılması

Grup	Obstruktif KAH	Non obstruktif KAH	Normal koroner arter	P değeri
Sağ göz SFKK ölçümü	237,8±34 µm	290,7 ±33µm	281,0 ±33µm	0.003
Sol göz SFKK ölçümü	237,1±35µm	291,5±38 µm	277,2 ±26µm	0.007

CİNSİYET

Hastaların yirmi dokuzu erkek, onunu kadın hastalar oluşturmaktadır.

Hastaların hiç birinin hipertansiyon ve diyabeti bulunmamaktadır.

TABLO 3

Cinsiyet	Erkek	Kadın
Sayı	29	10
Yüzde %	74,4	25,6

Bu çalışmada cinsiyetler arası subfoveal koroid kalınlığı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. (Tablo 5)

TABLO 4

cinsiyete göre sağ / sol göz subfoveal koroid kalınlığının ortalaması (μm)

Cinsiyet	Erkek	Kadın	P değeri
Sağ göz SFKK ölçümü	271,8 $\pm$ 38	281,1 $\pm$ 44	0.541
Sol göz SFKK ölçümü	274,0 $\pm$ 41	270,7 $\pm$ 38	0.563

SİGARA

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın 18'inin sigara kullanımı öyküsü mevcut olup 21 hastanın sigara kullanım öyküsü bulunmamaktadır. Subfoveal koroid kalınlığı ölçümleri karşılaştırıldığında sigara içen grubun sağ göz koroid kalınlığı ortalaması 263 μm sigara içmeyen grubun sağ göz koroid kalınlığı ortalaması 281 μm olarak ölçülmüştür.

İstatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmuştur. (p: 0,048) Sigara kullanım öyküsü olanlarda sağ göz subfoveal koroid kalınlığının daha ince olduğu görülmüştür.

TABLO 5

Sigara kullanım öyküsüyle sağ ve sol göz ortalama subfoveal koroid kalınlıklarının (μm) karşılaştırması

Sigara kullanım öyküsü	Sayı	Sağ göz SFKK ölçümü	Sol göz SFKK ölçümü
Var	18	260,1 $\pm$ 40	263,0 $\pm$ 43
Yok	21	286,2 $\pm$ 34	281,8 $\pm$ 35
P değeri		0.048	0.2

YAŞ

Hastalar yaş dağılımı açısından incelendiğinde 34 ile 80 yaş arasındadır. Yaş ortalaması 58 dir. Hastalar 50 yaş ve üzeri olanlar ile 50 yaşın altında olanlar olarak kategorize edildi. 50 yaş ve üzeri olan grubun sol göz ortalama subfoveal koroid kalınlığı 264 μm , 50 yaşın altındaki grubun ise 314 μm olarak ölçüldü. ($p=0.001$)

Yine sağ göz koroid kalınlığı ölçümlerine baktığımızda 50 yaş ve üzerindeki hasta grubumuzun ortalama koroid kalınlığı 267 μm , 50 yaşın altındaki gruba ise 305 μm olarak ölçülmüştür ve istatistiksel olarak bakıldığında bu fark anlamlı bulunmuştur. ($p=0.009$) Yaş artııkça koroid kalınlığı incelmektedir.

TABLO 6

Yaşa göre sağ ve sol göz ortalama subfoveal koroid kalınlığının (μm) karşılaştırması

Yaş	>50	<50	P değeri
Sağ göz SFKK ölçümü	267 $\pm$ 39	305 $\pm$ 20	0.009
Sol göz SFKK ölçümü	264 $\pm$ 37	314 $\pm$ 25	0.001

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada subfoveal koroid kalınlığı ölçümlerinde kadın ve erkek arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Literatüre baktığımızda İbrahim Tuncer ve arkadaşlarının 2014' te yaptığı 30 hasta 60 gözün değerlendirildiği çalışma göstermiş ki normal sağlıklı gözlerde subfoveal koroid kalınlığı erkeklerde daha fazladır(64-65). Daha kapsamlı Li et al. un yaptığı çalışmada da bu farkı 62.2 μ m (%18) olarak erkeklerde daha yüksek bulmuştur. Bir çalışmada bu farka yol açan nedenin kadın ve erkekteki hormonal farklılık olduğu ve koroid dokusunda bulunan östrojen reseptörlerinin bu duruma yol açabileceği bildirilmiştir(69).

Bizim çalışmamızda iki cinsiyet arası koroid kalınlığı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmaması, örneklemimizdeki hastaların cinsiyet dağılımlarının homojen olmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda sigara kullanımının subfoveal koroid kalınlığı üzerine etkisi var mıdır diye baktığımız zaman; sigara kullanım öyküsü olanlarda ortalama sağ göz subfoveal koroid kalınlığının daha ince olduğu görülmüştür. (p: 0,048) Literatürde yapılan çalışmalarda sigara içim miktarı ve süresi ile subfoveal koroid kalınlığı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir(66-63). Moschos ve ark. Grek populasyonunda kronik sigara kullanımının koroide etkilerini araştırmış, kronik sigara kullanan gruba kontrol grubu karşılaştırıldığında sigara kullanımı olan grubun koroid kalınlığının anlamlı derecede ince olduğu görülmüş (70). Sigler ve ark yaptığı diğer bir çalışmada sigara kullanımının koroid kalınlığında incelmeye neden olduğu görülmüştür (71). Bunda da hipoksi ,vazokonstriksiyonun etkili olabileceği düşünülmektedir.

Yine yaşla koroid kalınlığının ilişkisine baktığımız zaman,literatürü destekler nitelikte çalışmamızda her iki göz için de 50 yaş üstü grupta subfoveal koroid kalınlığının incelendiği dikkati çekmektedir. (sağ göz ölçümleri için p:0.001, sol göz ölçümleri için p:0.009 olarak bulundu.) Mustafa Gök ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı 239 hasta 478 gözün değerlendirildiği çalışmada subfoveal koroid kalınlığı yaş ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür(72). Margolis ve Spaide'nin (2008) EDI OKT ile yaptıkları 19 – 85 yaş aralığındaki

Çalışmada subfoveal koroid kalınlığının her dekatta 15.6 µ azaldığı görölmüştür. Yine Noori ve ark.'nın (2012) alışmasında da SFKK her dekatta 17.39 µ azalmaktadır(73).

Yapılan çalışmalarda diyabetik gözlerde koroid kalınlığının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha ince olduğu tespit edilmiş. Bunda diyabetik koroid anjiyopatisinin, retinopatinin derecesi ve maküla ödemi varlığı ile ilişkili olduğu görölmüştür.(9)

Akay ve arkadaşları genç erişkinlerde hipertansiyonun koroid kalınlığına etkisini değerlendirmişler, 80 hipertansif, 80 sağlıklı gönüllü yaş ve cinsiyet açısından fark olmayan iki gruba ayrılmış. Bu iki grup arasında hipertansif hastaların koroid kalınlığının sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı derecede ince olduğu görölmüş (11).Gök ve arkadaşlarının hipertansif ve sağlıklı gönüllüler ile yaptığı gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark bulunmayan çalışmasında yaş ile koroid kalınlığı arasında negatif korelasyon olduğu saptanmış(74).

Yapılan bu çalışmalarla koroid kalınlığını etkilediği gösterilmiş diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiş olup daha homojen bir grupta koroner ateroskleroz yaygınlığının koroid kalınlığı üzerine etkisini araştırmak istedik.

Çalışmamızda koroner ateroskleroz yaygınlığı ile koroid kalınlığı arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek üzere koroner anjiyografi öyküsü olan hastaları üç gruba ayırdık. Koroner anjiyografide %50 ve üzeri darlık saptanan hastalar birinci gruba, %50 nin altında darlık olup non obstruktif KAH tanılı hastalar ikinci gruba, koroner anjiyografi sonucu normal koroner arter izlenen hastalar üçüncü gruba oluşturdu. %50 ve üzeri koroner arterde darlık izlenen hastaların oluşturduğu grupta her iki göz ölçümleri için istatistiksel olarak da anlamlı olan subfoveal koroid kalınlığında inceme olduğunu gördük. (sağ göz ölçümleri için p:0.003 , sol göz ölçümleri için p değeri 0.007)

Koroner arteroskleroz yaygınlığı artıkça subfoveal koroid kalınlığı azalmaktadır.Litaratürde henüz koroner ateroskleroz yaygınlığı ile koroid kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

SONUÇ

Koroner ateroskleroz yaygınlığını öngörmede EDI –OCT ile yapılan subfoveal koroid kalınlığı ölçümü prediktif bir değer olarak kullanılabilir. Bu açıdan EDI-OCT ile yapılan subfoveal koroid kalınlığı ölçümü , erken dönem aterosklerozun belirlenmesinde ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılabilecek, girişimsel olmayan, kolay uygulanabilir bir tanı yöntemi olarak değerlendirilebilir. KAH ile koroid kalınlığı arasındaki ilişkinin tam belirlenmesi ve klinik kullanımda her yaş grubunda cut-off değerlerinin belirlenebilmesi için daha çok hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



ÖZET

AMAÇ

Koroner ateroskleroz yaygınlığı ile subfoveal koroid kalınlığı ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM

Çalışmaya dahil olma kriterlerini (koroid kalınlığını etkilediği yapılan çalışmalarla gösterilmiş ; hipertansiyon ve diyabetes mellitusu olmayan) karşılayan 39 hasta dahil edildi. Hastalar koroner anjiyografi sonuçlarına göre herhangi bir koroner arterde $>50\%$ darlık saptanan obstruktif koroner arter hastalığı(KAH) tanılı hastalar birinci grup, koroner arterde $<50\%$ darlık saptanan non obstruktif KAH tanılı hastalar ikinci grup ve koroner anjiyografi sonucu normal koroner arter olarak değerlendirilen hastalar üçüncü grup olarak kategorize edildi. Hastaların subfoveal koroid kalınlığı ölçümleri Cirrus HD-OCT (Cirrus; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) cihazı ile EDI (Enhanced depth imaging) modunda yapılmıştır.

BULGULAR

Birinci grup 10 hasta ($25,6\%$) ikinci grup 17 hasta ($43,6\%$) üçüncü grup ise 12 hastadan($30,8\%$) oluşmaktadır. Birinci grubun sağ göz subfoveal koroid kalınlığı ortalaması $237\text{ }\mu\text{m}$, ikinci grubun $290\text{ }\mu\text{m}$, üçüncü grubun koroid kalınlığı ortalaması $281\text{ }\mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. ($P=0,003$) Birinci grubun sol göz subfoveal koroid kalınlığı ortalaması $237\text{ }\mu\text{m}$, ikinci grubun ortalaması $291\text{ }\mu\text{m}$, üçüncü grubun koroid kalınlığı ortalaması da $277\text{ }\mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. ($P=0,007$) Obstruktif koroner arter hastalığı tanılı hastaların oluşturduğu birinci grubun her iki göz için yapılan subfoveal koroid kalınlığı ölçümü istatistiksel analizde anlamlı olarak ince bulunmuştur.

SONUÇ

Koroner arteroskleroz yaygınlığı artıkça subfoveal koroid kalınlığı azalmaktadır. Litaratürde henüz koroner ateroskleroz yaygınlığı ile koroid kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Koroner ateroskleroz yaygınlığını öngörmeye EDI –OCT ile yapılan subfoveal koroid kalınlığı ölçümü prediktif bir değer olarak kullanılabilir.



ABSTRACT

PURPOSE

This study aims to assess the correlation between the prevalence of coronary atherosclerosis and subfoveal choroidal thickness.

METHOD

39 patients who met inclusion criteria (proven effect of choroidal thickness; without comorbidities such as diabetes mellitus and hypertension) were included in the study. The patients were then categorized into three groups; first group included patients with obstructive coronary artery disease (CAD) with >50% narrowing or blockage of coronary artery; second group included patients with non-obstructive CAD with <50% narrowing or blockage of coronary artery; and the third group included patients with normal coronary artery condition identified with coronary angiography. Measurements for subfoveal choroidal thickness were taken using Cirrus HD-OCT (Cirrus; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) device in the EDI (Enhanced depth imaging) mode.

FINDINGS

The first group included 10 patients (25.6%); second group included 17 patients (43.6%), and third group included 12 patients (30.8%). The mean subfoveal choroidal thickness (right eyes) was 237 μm for the first group while it was 290 μm for the second and 281 μm for the third group. ($P=0.003$) The mean subfoveal choroidal thickness (left eyes) was 237 μm for the first group while it was 291 μm for the second and 277 μm for the third group. ($P=0.007$) The mean subfoveal choroidal thickness was found to be rather thin for both eyes in the first group, i.e. patients with diagnosed obstructive coronary artery disease, and this finding was statistically significant.

CONCLUSION

Subfoveal choroidal thickness is reduced as the prevalence of coronary atherosclerosis increases. However, there is no research available in the literature which inspects the correlation between the prevalence of coronary atherosclerosis and subfoveal choroidal thickness. Measurement of subfoveal

choroidal thickness using EDI -OCT may offer a predictive value in the prediction of coronary atherosclerosis.



KISALTMALAR

KAH	Koroner Arter Hastalığı
US	Ultrasonografi
BMT	Elektron Beam Tomografi
OCT	Optik Coherens Tomografi
LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprotein
MCP	Monosit Kemotaktik Protein
ICAM	İntrasellüler Adezyon Molekülü
TNF	Tümör Nekroz Faktör
LAD	Left Anterior Desending
CX	Circumflex
RCA	Right Coronary Arter
DM	Diyabetes Mellitus
HT	Hipertansiyon
BNP	Brain Natriüretik Peptit
CRP	C Reaktif Protein
İMK	İntima Media Kalınlığı
CHS	Cardiovascular Health Study
KİMK	Karotis İntima Media Kalınlığı
MI	Myokard Infarktüsü
EKG	Elektrokardiyografi
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
MRI	Magnetic Resonans İmaging
BT	Bilgisayarlı Tomografi
İYA	İndosiyanin Yeşili Anjiyografi

RPE	Retina Pigment Epiteli
EDI	Enhanced Depth Imaging
SVO	Serebrovasküler Olay
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
PAH	Periferik Arter Hastalığı
SFKK	Subfoveal Koroid Kalınlığı



KAYNAKLAR

1. Gao D, Ning N, Guo Y, Ning W, Niu X, Yang J. Computed tomography for detecting coronary artery plaques: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 219: 603-9.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 18-209.
3. Sun ZH, Cao Y, Li HF. Multislice computed tomography angiography in the diagnosis of coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol* 2011; 8: 104-13.
4. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics 2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 948-54.
5. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998;97(11):1095-102.
6. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş Arch Turk Soc Cardiol* 2009; 37: 1-6.
7. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V : Beyond secondary prevention : identifying the high-risk patient for primary

prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. Circulation 2000;101(1):16-22.

8. Türkiye'deki Sağlıklı Bireylerde Spectral-Domain Optik Koherens Tomografi ile Santral Koroidal ve Maküler Kalınlık Ölçümü

9. Choroidal Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Analyzed by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography, ÖZÇİMEN M.,SAKARYA, GÖKTAŞ S., SAKARYA R., İVACIK S.,ERDOĞAN E. 2014 (MOphthalmology Volume: 21 No 4 2014)

10. [Subfoveal choroidal thickness of Chinese aged over 50 years and patients with diabetes mellitus and glaucoma].Shao L, Wang Y, Xu J, Chen C, You Q, Zhou J, Xu L, Jonas JB, Wei W.Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2014 Jun;50(6):414-20. Chinese.

11. Akay F, Uzun S, Gundogan FC choroidal thickness in systemic arterial hypertension Eur J Ophthalmol. 2016 Apr 12;26(3):e65.

12. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA,Hiatt WR,Thompson RW,Topper JN, Annex BH,Runback JH, Fabunmi RP, Robertson RM, Loscalzo J.Atherosclerotic vascular disease conference : Writing Group III pathophysiology circulation 2004 109: 2617-25

13. Sata M,Sailura A,Kunisato A Tojo A,Okada S,Tokuhisa T,Hirai H,Makuuchi M,Hirata Y,Nagai R,Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in pathogenesis of atherosclerosis Nat Med 2002;8:403-9

14. Kockx MM de meyer GR ,Muhring J,Jacob W,Bult H,Herman AG,Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques.circulations 1998,97:2307-15
15. Schoenhagen P,Ziada KM, Vince DG,Nissen SE,Tuzcu EM,Arterial remodeling and coronary artery disease:concept of dilated versus obstructive coronary atherosclerosis J Am Coll Cardiol 2001;38:297-306
16. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology 58:513-22, 2007.
17. Schachinger V,Britten MB,Elsner M,Walter DH,Scharrer I,Zeiher AM. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium –dependent coronary blood flow regulation. Circulation 1999;100:1502-8.
18. Andreson TJ,Meredith IT,Charbonneau F,Yeung AC,Frei B,Selwyn AP,Ganz P.Endothelium –dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans.Circulation 1996;93:1647-50
19. Report of the National cholesterol education program expert panel on Detection, evaluation, and Treatment of high blood Cholesterol in adults The expert panel arch intern med.1998;148(1):36-69

20. Vink H,Constantinescu AA,Spaan JA Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer:implications for platelet –endothelial cell adhesion .Circulation 2000;101:1500-2
21. Paoletti R,Gotto AM Jr,Hajjar DP.Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy.Circulation 2004;109:20-6
22. Berliner JA,Navab M,Fogelman AM,Frank JS,Demer LL,Edwards PA,Watson AD,Lusis AJ,Atherosclerosis:Basic mechanisms:oxidation inflammation and genetics.Circulation 1995;91:2488-96
23. Gawaz Mh,Neumann FJ,Dickfeld T,Koch W,Laugwitz KL,Adelsberger H,Langerbrink K,Page S,Neumeier D, Schömig A,Brand K,Activated platelets induce monocyte chemotactic protein -1secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1on endothelial cells.Circulation 1998;98:1164-77
24. Szmitko PE,Wang CH,Weisel RD,de AlmeidaJR,Anderson TJ,Verma S,New markers of inflammation and endothelial cell activation .part I.Circulation 2003;108:1917-23
25. Kolodgie FD,Gold HK,Burke AP,Fowler DR,Kuth HS,Weber DK,Farb A,GuerreroLJ,Hayase M , Kuyts R,NarulaJ,Finn AV,Virmani R.Interplaque haemorrhage and progression of coronary atheroma N Eng J Med 2003 ;349:2316-25

26. Falk E, Shah PK, Fuster V, Coronary plaque disruption .Circulation 1995;92:657-71
27. Angelini P, Coronary artery anomalies, current clinical issues, tex heart inst.2002;29:271-78
28. Onat A., Keleş İ., Çetinkaya A. , Başar Ö., Yıldırım B., Erer B., ve ark. on yıllık tekharf çalışması verilerine göre türk erişkinlerde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek Türk Kardiyoloji Derneği arş. 2001 ;29 8-19
29. Bogaty P, Kingma JG Jr, Robitalile NM, Plante S, Simard S, Charbonneau I, Dumesnil JG, Attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with cronic stabil angina relation to myocardial contractility, intensity of exercise and adenosine triphosphate sensitive potassium channel J Am Coll Cardiol 1998;32(6):1665-71
30. Diamond AG, A clinically revelant classification of chest discomfort JACC 1983;1 :574-5
31. Haustein K.O., What can we do in secondary prevention of cigarette smoking ? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2003.10(6):p.476-85
32. Conroy RM, Mulcahy R, Hickey N, Daly L. Is a family hisory of coronary heart diease an independent coronary risk factor ? Br Heart J 1985;53:378-81

33. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368(9536):647–658
34. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387
35. Pignoli P, tremoli E, Poli A, oreste P, Paoletti R. Intimal Plus Medial Thickness of the arterial wall: a direct meaurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1986; 74: 1399- 406.
36. O'Leary DH, Polak JF. İntima- Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 18- 21.
37. Mukherjee D. Carotid artery intimal- medial thickness: indicator of therosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J*, 2002;144: 753- 9.
38. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk*, 2002; 9: 77-81. 32
39. Jadhav UM. Carotid intima media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J*, 2001; 53: 458-62.
40. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis ? *Curr Opin Cardiol*, 2002; 17: 526- 30.

41. Mensah GA, Croft JB, Giles WH. The heart, kidney and brain as target organs in hypertension. *Current Problem of Cardiology. Hypertension* 2003; 28: 156- 93
42. Sgorbini L, Scuteri A, Leggio M and Leggio F. Association of mitral annulus calcification, aortic valve calcification with carotid intima media thickness. *Cardiovascular Ultrasound*, 2004; 2: 19.
43. Rothwell Pm. The Interrelation Between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2001; 22: 11- 4.
44. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13: 482- 6
45. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*, 2002; 1st edition.S: 83- 9.
46. O'Leary DH. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N engl J Med*, 1999; 340: 14-22.
47. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine . *Lancet* 2000;356;1592-97

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

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

50. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marrian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001 ;104:128-130

51. Bengel FB. Positron emission tomography in : Anagnostopoulos CD, Nihoyannopoulos P, van der wall E, editors. *Noninvasive imaging of myocardial ischemia*: Singapore Verlag 2006. p79-93

52. Kwong Raymond Y. *Cardiovascular magnetic resonance imaging*, Humana Press Inc Totowa , New Jersey USA 2008

53. Wexler L, Crouse J, et al. Coronary artery calcification : Pathophysiology, epidemiology, imaging methods and clinical implications. A statement for health professionals from the American heart association *circulation* 1996;94:1175-1192

54. AHA expert consensus document on electron beam computed tomography for diagnosis and prognosis of coronary artery disease circulation 2000;102:126-140

55. Snell R, Lemp M. Clinical Anatomy Of The Eye. 1998. Blackwell Science, Inc. Malden, Ma.

56. Guyer D, Schachat A, Green W. The Choroid: Structural Considerations. Retina 4th Ed Philadelphia: Elsevier. 2006:34-42.

57. Nickla DI, Wallman J. The Multifunctional Choroid. Progress On Retinal And Eye Research. 2010;29(2):144-68.

58. Weiter JJ, Ernest JT. Anatomy Of The Choroidal Vasculature. American Journal Of Ophthalmology. 1974;78(4):583-90.

59. Wu L, Alpizar-Alvarez N. Choroidal Imaging By Spectral Domain-Optical Coherence Tomography. Taiwan Journal Of Ophthalmology. 2013;3(1):3-13.

60. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal Thickness In Healthy Japanese Subjects. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010;51(4):2173-6.

61. Keane PA, Ruiz-Garcia H, Sadda SR. Clinical Applications Of Long-Wavelength (1,000- Nm) Optical Coherence Tomography. Ophthalmic Surgery Lasers And Imaging. 2011;42(4):S67.

62. Spaide Rf, Koizumi H, Pozonni Mc. Enhanced Depth Gmaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. American Journal Of Ophthalmology. 2008;146(4):496-500.

63. Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced Depth Gmaging Optical Coherence Tomography. Ophthalmic Surgery Lasers And Imaging. 2011;42(4):S75.

64. Subfoveal Choroidal Thickness in Normal Eyes Measurement Using Optical Coherence Tomograph Tuncer I.2014

65. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:8438-41.

66. Evaluation of the Effects of Chronic Smoking on Choroidal Thickness Measured by Spectral Optical Coherence Tomography Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2015;24(4):255-9

67. Sizmaz S, Küçükerdönmez C, Pinarci EY, Karalezli A, Canan H, Yilmaz G. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography.Br J Ophthalmol. 2013 Feb 16

68. M.GÖK Toplumumuzda Sağlıklı Bireylerde Optik Koherens Tomografi ile Koroidal anadilde Kalınlık Değerlendirilmesi.retina vitreus journal Sep2014, Cilt. 22 Sayı 3, p184-188. 5p.

69. Munaut C, Lambert V, Noël A, et al. Presence of oestrogen receptor type beta in human retina. Br J Ophthalmol 2001;85:877-82.

70. Moschos MM, Nitoda E, Laios K, Ladas DS, Chatziralli IP The Impact of Chronic Tobacco Smoking on Retinal and Choroidal Thickness in Greek Population Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:2905789.

71. Sigler EJ Randolph JC, Calzada JI, Charles S
Smoking and choroidal thickness in patients over 65 with early-atrophic age-related macular degeneration and normals. Eye(Lond) 2014 Jul;28(7):838-46

72. Skondra D, Papakostas T, Vavvas DG. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in age-related macular degeneration. Semin Ophthalmol. 2012 Sep-Nov;27(5-6):209-12.

73. Noori J, Riazi Esfahani M, Hajizadeh F, Zaferani MM. Choroidal mapping; a novel approach for evaluating choroidal thickness and volume. J Ophthalmic Vis Res. 2012 Apr;7(2):180-5.

74. Gök M, Karabas VL, Emre E, Aksar AT, Aslan MS, Ural D Evaluation of choroidal thickness via enhanced depth-imaging optical coherence tomography in patients with systemic hypertension Indian J Ophthalmol. 2015 Mar;63(3):239-43.