



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**YENİ TANI HİPERTANSİYONDA CRP/ALBUMİN ORANI
İLE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Halil İbrahim TANRISEVEN

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hüsnü DEĞİRMENCİ

ERZİNCAN

2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YENİ TANI HİPERTANSİYONDA CRP/ALBUMİN ORANI
İLE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Halil İbrahim TANRISEVEN

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hüsnü DEĞİRMENCİ

ERZİNCAN
2023

TEZ KABUL SAYFASI

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık programında Arş. Gör. Dr. Halil İbrahim TANRISEVEN tarafından Prof. Dr. Hüsnü DEĞİRMENCİ danışmanlığında hazırlanan “Yeni Tanı Hipertansiyonda CRP/Albumin Oranı ile Subklinik Ateroskleroz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 10/05/2023 tarihinde yapılan tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mutlu BÜYÜKLÜ

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Hikmet Hamur

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. Hüsnü DEĞİRMENCİ

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÜYE

ETİK BEYAN

**Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “YENİ TANI HİPERTANSİYONDA CRP/ALBUMİN ORANI İLE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir (Ek-1).

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 14/01/2021 tarihinde, 01/01 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Halil İbrahim TANRISEVEN

Tarih: 10/05/2023

İmza:

TEŞEKKÜR

Aylardır ciddi emek, özveri ve titizlikle yapmaya çalıştığım tez çalışmamı tamamlamış olmamın gururunu yaşıyorum. Bu çalışmanın yapılabilmesi için değerli bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve ilgiyle bana yol gösteren, hayatımda örnek aldığım bir rehber olan ve beni motive eden tez danışmanım hocam Sayın *Prof. Dr. Hüsnü DEĞİRMENCİ*'ye teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Kardiyoloji asistanlık eğitimimin ilk gününden son gününe kadar mesleğimizde neler yapmamız nelere dikkat etmemiz gerektiğini yılların birikimi ve tecrübesiyle bize aktararak iyi birer hekim olmamız için yılmadan emek veren hocam Sayın *Prof. Dr. Mutlu BÜYÜKLÜ*'ye teşekkür edip saygılarımı sunarım.

Yine asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalanmak bir yana mesleki etik kurallarını bana ve tüm asistan arkadaşlarıma yılmadan usanmadan aktaran Sayın *Prof. Dr. Eftal Murat BAKIRCI*' ya, bize zor gelen vakaları soğukkanlılıkla yöneten ve bize öğreten Sayın *Prof. Dr. Hikmet HAMUR*'a ve mütevazî duruşu, babacan tavrı ile zihnimize kazınan Sayın *Doç. Dr. Reşit COŞKUN*'a, renkli kişiliği, tecrübeli elleri ve sabrıyla bizlere ilham kaynağı olan Sayın *Dr. Öğr. Üyesi Zafer KÜÇÜKSU*'ya, yeri geldiğinde bize kıdemli bir abi sıcaklığıyla yaklaşan yeri geldiğinde çoğu geceleri bizi zor vakalarda yalnız bırakmayan Sayın *Doç. Dr. Muharrem Said COŞGUN*'a,

Kimi zaman çok yoğun ve yorucu kimi zaman çok keyifli zamanları birlikte geçirmekten mutluluk duyduğum karşılaştığımız zorlukları beraber aştığımız başta eş kıdemlim *Dr. Murat ÇAKIR* ve diğer tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, bana destek ve motivasyon veren değerli annem *Zübeyde TANRISEVEN*, değerli babam *Mahmut TANRISEVEN* ve uzun yorucu gündüzlerde ve gecelerde sevgili evladımız Ali Yusuf ile birlikte bana maddi manevi desteklerini esirgemeyen sonsuz hayat arkadaşım eşim *Yasemin YILDIRIM TANRISEVEN*'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL SAYFASI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
TÜRKÇE ÖZET	1
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ	5
2 GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 Hipertansiyon	7
2.1.1 Tanım.....	7
2.1.2 Sınıflandırma	8
2.1.3 Epidemiyoloji.....	9
2.1.4 Etyoloji.....	10
2.1.5 Patogenez	10
2.1.6 Tanı	12
2.1.6.1 Anamnez Alınması	16
2.1.6.2 Fizik Muayene.....	16
2.1.6.3 Laboratuvar	16
2.1.6.4 Hipertansif Hastalarda Kardiyovasküler Risk Sınıflandırması	17
2.1.7 Tedavi	20
2.1.8 Hedef Organ Hasarı	21
2.1.9 Sol Ventrikül Hipertrofisi	22
2.1.10 Hipertansif Hastalarda Karotis Arter İntima Media Kalınlığı	22
2.1.11 İdrarda Protein Oranı	22
2.1.12 Retinopati	23
2.2 Ateroskleroz	23
2.2.1 Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	23
2.2.2 Patogenez	24
2.2.2.1 Endotel Disfonksiyonu.....	25
2.2.2.2 Sitokinler ve Büyüme Faktörlerinin Etkisi.....	26

2.2.2.3	LDL Oksidasyonu	27
2.2.2.4	Köpük Hücre Oluşumu.....	28
2.2.2.5	Lipid Çekirdeğinin Oluşumu.....	28
2.2.2.6	Fibröz Kılıf Oluşumu	28
2.2.2.7	Ateroskleroz Gelişim Evreleri	29
2.2.2.8	Plak Tipleri	31
2.3	CRP	32
2.4	Albumin	36
2.5	CRP/Albumin Oranı	37
2.6	KİMK ve Klinik Uygulamalar.....	38
2.6.1	KİMK Ölçüm Metodu	39
2.6.2	Normal KİMK Değerleri	41
2.6.3	KİMK'in Belirleyicileri ve Anatomik Dağılımı	42
2.6.4	KAH ve KİMK Arasındaki İlişki	42
2.6.5	KİMK'in Kardiyovasküler Önemi.....	43
2.6.6	KİMK'in Klinik Rolü	45
3	GEREÇ ve YÖNTEM.....	47
3.1	Çalışmadan Dışlama Kriterleri	47
3.2	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	47
3.3	Kan Basıncı ve Vücut Kitle İndeksi Ölçümü	47
3.4	Laboratuvar Değerlendirmesi	48
3.5	KİMK Ölçümü.....	48
3.6	Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümü	48
3.7	Gözlemciler Arası Değerlendirme	48
3.8	İstatistiksel Yöntem	49
4	BULGULAR	50
4.1	Korelasyon ve Lojistik Regresyon Analiz Bulguları	52
5	TARTIŞMA	54
6	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	58
7	KAYNAKLAR.....	59
8	EKLER.....	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA	: Amerikan Kalp Birliği
AKB	: Arteriyel Kan Basıncı
AKBÖ	: Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AMI	: Akut Miyokardiyal İnfaktüs
APACHE-2	: Akut, Fizyolojik Ve Kronik Kalp Değerlendirmesi-2
ARIC	: Atherosclerosis Risk İn Communities Study
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan
BB	: Beta Bloker
CAO	: CRP/Albumin Oranı
CAPS	: Cross-Cultural Activity Participation Study
CCA	: Ana Karotid Arter
CHS	: Cardiovascular Health Study
CI	: Güven Aralığı
CRP	: C-Reaktif Protein
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EKBÖ	: Evde Kan Basıncı Ölçümü
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	: Avrupa Hipertansiyon Derneği
ET-1	: Endotellin-1
EYDK	: Epikardiyal Yağ Doku
Fc	: Kristalize Olabilen Parça
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FRS	: Framingham Risk Skoru
GPS	: Glasgow Prognoz Skoru
HAOH	: Hipertansiyon Aracılı Organ Hasarı
HAS	: İnsan Serum Albumini
hS-CRP	: Yüksek Hassasiyetli C-Reaktif Protein
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1

IFN- γ	: İnterferon- γ
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin-1 β
IL-6	: İnterlökin-6
IQR	: Çeyrekler Arası Aralık
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı
İMK	: İntima- Media Kalınlığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
kD	: Kilo Dalton
KHID	: Karachi Institute Of Heart Disease
KIMK	: Karotis İntima-Media Kalınlığı
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokeri
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
MESA	: Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MI	: Miyokardiyal İnfarktüs
NO	: Nitrik Oksit
Oks-LDL	: Okside-Düşük Dansiteli Lipoprotein
OR	: Odds Ratio
PatenT	: Türkiye Hipertansiyon Prevelans Çalışması
PCh	: Fosfakolin
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGI2	: Prostatiklin-2
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RR	: Rölatif Risk
SAAG	: Serum Asid Albumin Gradiyenti

SCORE	: Sistematik Koroner Arter Değerlendirmesi
SKAS	: Subklinik Ateroskleroz
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences
SVO	: Serebrovasküler Olay
TEKHARF	: Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı Ve Risk Faktörleri
TGF-β	: Trombosit Büyüme Faktörü- β
THK	: Tek Hap Kombinasyonu
TNF-α	: Tümör Nekrotizan Faktör- TNF- α
TURDEP-2	: Türkiye Diyabet, Obezite Ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması -2
USAP	: Unstabil Angina Pectoris
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1 CAO ile KİMK arasındaki ROC analizi gösteriliyor. (AUC: Eğri altında kalan alan, CRP/Albumin Oranı).....	53
--	----



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1 2018 ESC/ESH Kan basıncı tanımları ve sınıflandırması	8
Tablo 2.2 EKBÖ ve AKBÖ'nün klinik endikasyonları	13
Tablo 2.3 Ofis ve ofis dışı KB değerlerine göre HT tanımı	14
Tablo 2.4 SCORE risk skoruna göre kardiyovasküler risk kategorileri	18
Tablo 2.5 KB düzeyleri, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı, HAOH ya da komorbiditelere göre HT evrelerinin sınıflandırılması.....	19
Tablo 2.6 Arteriyel Ultrasonografik Morfoloji Sınıflandırması	39
Tablo 2.7 Gözlemsel çalışmalarda yapılan karotis intima kalınlığının metodolojileri	41
Tablo 2.8 Gözlemsel çalışmalarda KİMK'in kardiyovasküler olaylar ve ölüm ile ilişkisi	45
Tablo 4.1 Çalışmaya alınan hastaların temel karakteristik özellikleri	51
Tablo 4.2 Korelasyon analizi	52
Tablo 4.3 Lojistik regresyon analizi	52

TÜRKÇE ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipertansiyon (HT) kardiyovasküler remodelingin yol açtığı morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Kardiyovasküler remodelingin altında yatan temel patofizyolojik mekanizması enflamatuvar süreçlerdir. Bu enflamatuvar süreçler aterosklerozun gelişimine yol açmaktadır. Morbidite ve mortalitenin oluşumunda rol alan bu aterosklerotik sürecin erken tespit edilmesi son derece önemlidir. Ve bu konuda çeşitli enflamatuvar markırlar çalışılmıştır. Biz de bu çalışmada yeni tanı hipertansif hastalarda daha önceden çalışılmamış CRP/Albumin oranı (CAO) ile subklinik ateroskleroz (SKAS) arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Ocak 2021-Ocak 2022 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma hastanesi Kardiyoloji Anabilim dalı polikliniğinde yeni tanı konulan hipertansif hastalar dahil edildi. İlk defa HT tanısı almış dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 200 hasta ile çalışma popülasyonu oluşturuldu. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra rutin hematolojik ve biyokimyasal parametreler çalışıldı. Çalışma konumuzun esasını oluşturan CAO, CRP/Albumin oranından hesaplandı. CAO, kolay hesaplanabilmesi için 10 ile çarpıldı. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı Vivid S5, GE cihaz ile 3S-RS (1.5-4 MHz) ekokardiyografi probu ile ölçüldü. Karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ise Sonoscape S2, Sonoscape vasküler prob (5-12 MHz) ile ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamıza alınan toplam 200 hastanın öncelikle sağ ve sol KİMK ölçüm ortalamalarının median değeri 0.75 mm olarak bulunmuştur. Median değeri 0.75 mm ve üzeri olan hastalar supramedian KİMK grubu olarak adlandırılırken, median değeri 0.75 mm'nin altında olan hastalar inframedian KİMK grubu olarak adlandırıldı. Supramedian KİMK grubunda 120 hasta (%60) varken inframedian KİMK grubunda ise 80 hasta (%40) vardı. İnframedian KİMK grubu ile kıyaslandığında, supramedian KİMK grubunda anlamlı bir şekilde yaş, cinsiyet, LDL kolesterol, Trigliserid yüksek olduğu tespit edilmiştir($p<0.05$). CAOx10, supramedian KİMK gurubunda inframedian KİMK gurubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 0.12 (0.07-0.49); 0.07 (0.07-0.10), $p<0.001$). EYDK supramedian KİMK gurubunda inframedian KİMK gurubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 4.1 (3.6-4.6); 3.3 (2.1-3.8), $P<0.001$). KİMK anlamlı bir şekilde CAO ve EYDK ile korele idi. Ayrıca CAOx10 ve EYDK'nın KİMK'in bağımsız bir prediktörü olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Biz alışmamızda yeni tanı hipertansif hastalarda CAO'nun subklinik ateroskleroza (SKAS) tahmin etmede yeni bir markır olarak kullanılabileceğini saptadık. Böylelikle hipertansif hastalarda subklinik ateroskleroz aşamasında koroner arter hastalığının tespit edilmesiyle kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azalabileceğini düşünöyoruz. Ancak çalışmamızı destekleyecek daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Yeni Tanı Hipertansiyon, Subklinik Ateroskleroz, CAO, EYDK.



ABSTRACT

Title: The Relationship Between CRP/Albumin Ratio and Subclinical Atherosclerosis in Newly Diagnosed Hypertensive Patients

Introduction and Aim: Hypertension (HT) is one of the leading causes of morbidity and mortality due to cardiovascular remodeling. The underlying pathophysiological mechanism of cardiovascular remodeling is inflammatory processes, which contribute to the development of atherosclerosis. Early detection of the atherosclerotic process that plays a role in the formation of morbidity and mortality is of utmost importance, and various inflammatory markers have been studied in this regard. In this study, we aimed to evaluate the relationship between previously uninvestigated CRP/Albumin ratio (CAR) and subclinical atherosclerosis (SCAS) in newly diagnosed hypertensive patients.

Materials and Methods: Newly diagnosed hypertensive patients who presented to the outpatient clinic of the Department of Cardiology at Erzincan Binali Yildirim University Mengucek Gazi Training and Research Hospital between January 2021 and January 2022 were included in our study. A study population was formed with 200 patients who met the inclusion and exclusion criteria for the first-time diagnosis of HT. Detailed medical histories and physical examinations were obtained, and routine hematological and biochemical parameters were studied. CAR, which forms the basis of our study, was calculated as CRP/Albumin ratio multiplied by 10. Epicardial fat thickness was measured with Vivid S5, GE device using a 3S-RS (1.5-4 MHz) echocardiography probe. Carotid intima-media thickness (CMT) was measured with Sonoscape S2, Sonoscape vascular probe (5-12 MHz).

Results: The median value of the mean right and left CMT measurements of the total of 200 patients included in our study was found to be 0.75 mm. Patients with a median value of 0.75 mm or higher were defined as the supramedian CMT group, while patients with a median value below 0.75 mm were defined as the inframedian CMT group. The supramedian CMT group had 120 patients (60%), while the inframedian CMT group had 80 patients (40%). When compared with the inframedian CMT group, it was determined that age, gender, LDL cholesterol, and triglyceride levels were significantly higher in the supramedian CMT group ($p<0.05$). $CAR \times 10$ was significantly higher in the supramedian CMT group compared to the inframedian CMT group (respectively 0.12 (0.07-0.49) vs. 0.07 (0.07-0.10), $p<0.001$). Epicardial adipose tissue thickness (EATT) was also significantly higher in the supramedian

CIMT group compared to the inframedian CIMT group (respectively 4.1 (3.6-4.6) vs. 3.3 (2.1-3.8), $p<0.001$). CIMT was significantly correlated with CAR and EATT. Furthermore, CARx10 and EATT were found to be independent predictors of CIMT.

Conclusion: In our study, we found that CAO can be used as a novel marker for predicting subclinical atherosclerosis (SCAS) in newly diagnosed hypertensive patients. Thus, we believe that the detection of coronary artery disease at the stage of subclinical atherosclerosis in hypertensive patients can reduce cardiovascular mortality and morbidity. However, larger-scale studies supporting our findings are needed.

Key Words: Newly Diagnosed Hypertension, Subclinical Atherosclerosis, CAR, EATT.



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT) dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biri olup aynı zamanda küresel bir halk sağlığı sorunudur. Kalp hastalıkları, inme, böbrek hastalığı ve erken ölüm gibi durumların HT ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Sağlık ve ekonomide önemli bir yük oluşturan HT tedavi edilebilir ve önlenabilir bir hastalıktır (1). Dünyadaki yetişkin nüfusun dörtte biri HT hastası olup 2025 yılına kadar bu oranın %29'a yükseleceği tahmin edilmektedir (2). Yaşlı nüfus, obezite ve tuz tüketimindeki artışla birlikte toplumda HT prevalansının yükselme eğiliminde olduğu izlenmiştir. (3). Dünyada yaklaşık 1 milyardan fazla HT hastası vardır. Her yıl 10 milyondan fazla önlenabilir ölümün sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (4). HT, inmeye bağlı ölümlerin %45'ini, kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin ise %51'inin oluş sebebidir.

HT, küresel ve önlenabilir bir halk sağlığı sorunu olarak kardiyak ve vasküler remodeling oluşturur. Bu patofizyolojiye bağlı olarak vasküler endotel fonksiyonunu bozarak HT'nin erken evrelerinde santral ve periferik vasküler yapılarda subklinik inflamasyon ve ateroskleroza neden olur. Hipertansiyonun erken evrelerinde subklinik inflamasyon ve ateroskleroz görülürken; HT'nin ilerleyen evrelerinde kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkmaya başlar ve uç organ hasarına bağlı organ disfonksiyonları geliştirir. Bu sebeple HT ile ilişkili endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik süreç mekanizmasının anlaşılması gerekir. Bununla birlikte endotel disfonksiyonu ve subklinik aterosklerozun (SKAS) HT'nin erken evrelerinde tanınarak uç organ hasarına bağlı kardiyovasküler hastalıklar ve komplikasyonlar için önlem alınması önemlidir.

Günümüzde aterosklerozun damarsal bir inflamasyon olduğu görüşü, yaygın olarak kabul görmektedir. Bununla birlikte C-Reaktif Protein (CRP)'in kardiyometabolik hastalıkların patogeneğinde önemli yeri olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır. CRP'nin aterosklerotik damarlarda artış göstermesi, yalnızca basit bir inflamasyon belirtici olmadığını aynı zamanda aterosklerozun tüm basamaklarında aktif rol aldığını göstermektedir (5).

CRP karaciğer tarafından sentezlenen pozitif bir akut faz reaktanıdır ve kandaki seviyesi enflamasyon ve enfeksiyona cevap olarak saatler içinde artar. CRP yarı ömrünün kısa olması, kolay ölçümü ve hastalığın prognozu ile yakın ilişkisi nedeniyle enfeksiyon ve inflamasyon kliniği takibinde sıkça kullanılmaktadır. Bununla birlikte Albumin ise karaciğer tarafından sentezlenmekte olan negatif bir akut faz reaktanıdır ve enflamasyon sırasında kandaki seviyesi

azalmaktadır. Daha önceki çalışmalarda Albumin'in inflamasyon şiddeti, hastalık prognozu ve mortalite ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bu durumun nedeniyse inflamasyon ile malnütrasyon arasındaki yakın ilişkidir. CRP/Albumin oranı (CAO) ise inflamasyonun şiddeti ve mortalitesiyle ilişkili olan inflamasyona dayalı yeni bir prognostik skordur. Ancak incelendiğinde literatürde bu belirtecin hastalık prognozu ve mortalite ile ilişkisini araştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (6).

CRP ile ilişki kurularak yapılmış daha önceki çalışmalarda prelinik karotis arterlerde ateroskleroz gösterilmiştir (7, 8). Düşük serum albümin seviyelerinin de karotis arter aterosklerozu ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış gösterdiği görülmüştür (9-11).

Sublinik karotis aterosklerozu ve intima-media kalınlığının karotid arter ultrasonu ile ölçümüyle kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri ile güçlü bir ilişki vardır (12-19). Yüksek güvenliği ve tekrarlanabilirliği özelliğiyle (19-21) karotis ultrasonu karotis arterlerin ölçümü erken karotis aterosklerozunun değerlendirilmesi için epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (12-19).

Bu çalışmada yeni tanı konulmuş hipertansif hastalarda SKAS'ın bir belirteci olan Karotis İntima-Media kalınlığı (KİMK) ile CAO arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmayı planladık. Daha önce farklı hasta popülasyonlarında benzer çalışmalar yapılmakla birlikte “yeni tanı hipertansiyon” hastalarında karotis intima-media kalınlığıyla SKAS'ın belirlenmesinde CAO gibi klinik pratikte kullanımı objektif ve kolay olan bir değer olması nedeniyle önem arz etmektedir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Hipertansiyon

2.1.1 Tanım

HT dünyada görülme sıklığı açısından en yaygın olan ve artış gösteren bir hastalıktır. Bununla birlikte komplikasyonlarının ciddi olması nedeniyle hala önemli bir yere sahiptir.

HT arteriyel kan basıncının normal sınırların üzerinde seyretmesi olarak tanımlanmaktadır. Ancak normal sınırlar hala kesin olarak tanımlanamamış ve tartışılmaya devam edilmektedir.

Kan basıncının sistolik >140 mmHg ve /veya diyastolik >90 mmHg olması ya da antihipertansif ilacı kişinin kan basıncı yüksekliği nedeniyle kullanıyor olması HT olarak tanımlanmaktadır (22). Bu tanıma kan basıncı değerleri mevcut sınırlar üzerinde olan hastaların tedavi ile sağlanan kan basıncı düşüşlerinin komplikasyonları azaltarak yararlı olduğu kanıtlanarak ulaşılmıştır. Bu kanıtlar birden fazla randomize kontrollü çalışmada elde edilmiştir. Riva Rocci 1896 yılında günümüzdekine benzer bir yöntem ile sistolik kan basıncı (SKB) ölçümünü gerçekleştirmeyi başarmıştır. Ancak Riva Rocci'nin yönteminde palpasyonla nabzın kaybolduğu basınç ölçülebiliyor ve sadece sistolik kan basıncı ölçülebiliyordu. Korotkoff brakial arter üzerinden stetoskop ile tespit etmiş ve günümüzde hala kendi ismiyle anılmakta olan sesler ile sistolik ve diastolik kan basıncının ölçülebileceğini tüm dünyaya göstermiştir. Kan basıncı ilk ölçülmeye başlandığında uzmanlar HT'nin organların artan kanlanma isteğine bağlı damarlar ve böbreklerde gelişen fizyolojik bir adaptasyon mekanizması olduğunu düşünmüşlerdi. Bu yüzden yüksek kan basıncının düşürülmesinin hastaya zarar verebileceğine inanıyorlardı. HT ve günümüzdeki tanımının atası olarak tanımlanabilecek şekliyle hipertansif kalp damar hastalığı ilk kez Janeway tarafından 1923 yılında tanımlanmıştır. Janeway'in bu tanımı HT'nin fizyolojik bir mekanizma olduğu yanılgısını yıkamamış ve hastalar uzun bir süre daha tedavisiz kalmışlardı. *Veterans Administration* çalışmasından beri yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin HT ile ilişkili olduğu ve HT'nin tedavi edilmesinin kardiyovasküler hastalıkları azalttığı ifade edilmiştir (23, 24).

2.1.2 Sınıflandırma

HT, Esansiyel (primer) HT ve Sekonder HT olmak üzere ikiye ayrılır. Esansiyel HT, kan basıncı yüksekliğini açıklayacak bir sebebin bulunamadığı HT'dir. Sekonder HT ise kan basıncı yüksekliğinin ikincil bir hastalığa bağlı olduğu bir HT'dir. Erişkinlerde daha çok esansiyel HT görülürken çocuklarda ve genç yaşlarda ise sekonder HT görülmektedir. Erişkinlerde % 92-95 oranında esansiyel HT görülürken sekonder HT ise %5-8 oranında görülmektedir. Arteriyel sertlikte artış ve ateroskleroz nedeniyle SKB'nin yüksek olup diyastolik kan basıncının (DKB) normal sınırlarda ölçüldüğü izole sistolik HT, yaşlı bireylerde daha sık görülmektedir. Hem SKB hem de DKB yüksekliği ile inme, kalp damar hastalıkları ve ölüm arasında güçlü bir ilişki vardır (22). KB'nin 115/75 mmHg'nin üzerindeki değerlerde koroner arter hastalığı ve inmeye bağlı vasküler mortalite arasında doğrusal bir ilişki vardır. 115/75 mmHg'nin üzerinde SKB'de 20 mmHg ve DKB'de 10 mmHg'lik artış kalp damar hastalıklarını iki kat artırmaktadır (25).

Avrupa Kardiyoloji ve Avrupa Hipertansiyon Derneklerinin 2018 ortak kılavuzu (ESH/ESC 2018) ile önerilen HT sınıflandırması **Tablo 2.1**'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1 2018 ESC/ESH Kan basıncı tanımları ve sınıflandırması

KB Evreleri	Sistolik KB(mmHg)	Diyastolik KB(mmHg)
<i>Optimal</i>	<120	<80
<i>Normal</i>	120-129	80-84
<i>Yüksek normal</i>	130-139	85-90
<i>Evre 1 HT</i>	140-159	90-99
<i>Evre 2 HT</i>	160-179	100-109
<i>Evre 3 HT</i>	≥180	≥110
<i>İzole sistolik HT</i>	≥140	<90

ESH/ESC: European society of hypertension/European society of cardiology; KB: Kan basıncı; HT: Hipertansiyon

2.1.3 Epidemiyoloji

HT işlenmiş gıdalarda ve tuz tüketiminde artışla birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. *WHO* (Dünya Sağlık Örgütü) verilerine göre tüm hipertansif hastaların 1/3'ü gelişmiş ülkelerde yaşamaktadır. HT'ye bağlı hedef organ hasarı ve ölümlerin %80'i az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. HT ile ilgili birçok çalışmanın (90 ülkeden 968.419 yetişkinin katıldığı) incelendiği bir meta-analizde HT prevalansı %31,1 olarak görülmüştür (26). HT prevalansı gelişmiş ülkelerde %28,5 olarak görülmüştür. Az ve orta gelişmiş ülkelerde bu oran %31,5 olarak görülmüştür. HT olan kişilerin %47'den fazlasının hastalığının farkında olmadığı *WHO* verileriyle gösterilmiştir. Farkında olanların ise %35'inin tedavi aldığı görülmüştür. Tedavi alan her yedi hastanın sadece birinin KB değeri kontrol altındadır (27). Gelişmiş ülkelerde yaş ilerledikçe HT'nin gelişme sıklığı, komplikasyonları ve buna bağlı ölüm oranı artmaktadır. ABD, Kanada ve altı Avrupa ülkesini kapsayan bir çalışmada 60-69 yaş arası bireylerin yarıdan fazlasında, 70 yaş üstü bireylerin dörtte üçünde HT olduğu gösterilmiştir (28). Türkiye'de ise yaklaşık 15-16 milyon hipertansiyon hastasının olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde yapılan ilk kapsamlı çalışma 1990 yılında Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasıdır. TEK HARF çalışması daha çok kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile ilgili yapılmış ve 14 yıllık bir takip sunucu ülkemizde HT prevalansı %33,7 olarak bulunmuştur (29). HT prevalansı Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması'nda (METSAR) %41,7 olarak saptanmıştır (30). Diyabet - Prediyabet ve risk faktörlerinin değerlendirildiği Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-2 (TURDEP-2) çalışmasında HT prevalansı %31,4 olarak saptanmıştır (31). Diğer bir büyük ve kapsamlı çalışma ise Türkiye Hipertansiyon Prevelans çalışmasıdır (PatenT) (32). PatenT çalışmasında erişkinlerde HT sıklığı ortalama %31,8 bulunmuştur. Erkeklerde %27,5, kadınlarda ise %36,1 olarak görülmüş ve kadınlarda HT sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Farkındalığın ise kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Farkındalık tüm toplumda ise %40 olarak görülmüştür. Bu hastaların sadece %31'inin medikal tedavi aldığı ve bu tedavi alan hastaların sadece %20'sinin KB'nin hedef değerlerde olduğu görülmüştür. Çalışmaların sonuçları ülkemizin HT açısından diğer Avrupa ülkelerine benzer istatistiğe sahip olduğunu göstermiştir. PatenT çalışmasının 9 yıl daha devamı sonucunda 2012 yılında HT prevalansının %30,3'e gerilediği gösterilmiştir. Ancak prevalansın %31,8'den %30,3'e gerilemesinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Ayrıca farkındalık oranı %55,1'e, antihipertansif tedavi oranı %47,5'e yükseldiği görülmüştür.

Prevelansın düşüşü, farkındalığın ve tedavi alan HT hasta oranının artışı ile kan basıncı kontrolü tüm grupta %8'den %29,1'e yükselmiştir (33).

2.1.4 Etiyoloji

HT etyolojisi yıllardır yapılan çalışmalara rağmen net olarak açıklanmış değildir. HT genel olarak etiopatogenezine göre iki gruba ayrılır;

- Primer hipertansiyon (Esansiyel HT): HT'ye neden olabilecek gösterilebilir bir neden yoktur.
- Sekonder hipertansiyon: HT altta yatan bir hastalığa veya klinik duruma bağlı olarak gelişir.

Erişkinlerde %92-95 oranında Primer HT, %5-8 Sekonder HT görülmektedir. En sık karşılaşılan Sekonder HT sebebi ise kronik böbrek yetmezliği zemininde gelişen HT'dir.

2.1.5 Patogenez

Primer HT için özel bir sebep gösterilememiştir. Kan basıncı matematiksel olarak ($KB = \text{Kalp debisi (Kalp hızı} \times \text{Atım Hacmi)} \times \text{Periferik direnç}$) hesaplanmaktadır. Kardiyak atım hacmi ve hız artışı ve/veya periferik damarlarda direnç artışı sonucunda kan basıncı yükselmektedir. Bununla birlikte birçok biyokimyasal, hormonal ve nöral faktörün kan basıncı regülasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Esansiyel HT etyolojisinde genetik yatkınlık, artmış sempatik aktivite, uzun süreli yüksek miktarda sodyum tüketilmesi, düşük miktarda potasyum alımı, sodyum tutulumunu artıran hormonların fazla üretimi gibi faktörler vardır. Bununla birlikte vazokonstriksiyon, renin salınımı fazlalığına bağlı artan anjiyotensin II/Aldosteron fazlalığı, prostasiklin, nitrik oksit ve natriüretik peptidler gibi vazodilatörlerin azalmış üretimi, vasküler tonusu artıran kallikrein-kinin sisteminin aktifleşmesi, insülin direnci/diabetes mellitus, obezite, vasküler büyüme faktörleri, kalpte adrenerjik reseptör sayısında artış gibi farklı patolojik durumlar patogenezde rol oynamaktadır. HT'ye genetik yatkınlık için genetik etkinin varlığı gösterilmiştir. Aynı ortamı paylaşan üvey kardeşlere kıyasla farklı ortamlarda yaşayan öz kardeşlerde HT daha sık görülmüştür. Tek yumurta ikizleri ve aile bireyleri arasında yapılan çalışmalarda %30-60 oranında genetik faktörlerin etkisinin olduğu saptanmıştır (34). "Epitelyal kanal aktivasyonu" dirençli hipertansiyonu olan hastaların %25'inde gösterilmiştir. Dirençli hipertansiyonun görüldüğü Liddle Sendromu'nda da epitelyal kanal aktivasyonu saptanmıştır.

Hipertansiyon için genetik yatkınlık oluşturan bazı hastalıklar uygunsuz glukokortikoid salınımı ile giden Hiperaldesteronizm, Liddle Sendromu, monogenik anormallikler vb. olarak sıralanabilir. Normotansif bir insanın KB yükseldiğinde renal sodyum atılımı sayesinde plazma volümü azaltılır ve KB normal sınırlara iner. HT hastalarında ise aşırı tuz tüketimi sonrasında bu mekanizma bozulduğu için vücuttan fazla miktardaki tuzu uzaklaştıramaz. Vücuttan atılamayan tuz plazma hacminin artmasına dolayısıyla kardiyak debinin artışına ve otoregülasyon sisteminin aktifleşmesi sonucu artmış sistemik vasküler dirence sebep olmaktadır. Hipertansif ve normotansif bireylerde aynı tuz miktarına aynı oranda renal tuz atılımı ile karşılık verildiği görülür ancak hipertansif hastaların tuz atılımı daha yüksek KB değerleri ile birlikte daha uzun sürede gerçekleşir.

Endotelden salgılanan birçok vazodilatör ve vazokonstrüktör madde vasküler tonusu ayarlayarak bu yol ile KB yüksekliğine karşı etkili bir savunma mekanizmasıdır. Endotel hücrelerinin fonksiyonunu kaybetmesi ile birlikte endotel kökenli relaksasyon faktör salınımında azalma (endotel kökenli hiperpolarize edici faktör, nitrik oksit vb.), endotel ilişkili trombotik, proinflamatuar, büyüme faktörlerinin (tromboksan, endotelin, transforming growth faktör vb.) ve vazokonstrüktör salgılanmasında artış görülür. Endotel salgılarındaki bu bozukluk damar duvarında fizyolojik vazodilatasyonun bozar ve periferik vasküler direnci artırır. Esansiyel HT hastalarında nitrik oksit (NO) üretiminde azalma olduğu gibi mevcut NO tarafından regüle olan asetilkoline karşı vazodilatasyon yanıtında da bozulma vardır (35). Endotel disfonksiyonu zaman içinde nöro-hormonal aktivasyon ve artmış KB ile vasküler remodelinge yol açar. Vasküler remodeling ile HT daha da şiddetlenir ve KB yüksekliği gerçekleşir. Diğer bir mekanizma olan Renin Anjiotensin Aldesteron Sisteminde (RAAS) ise karaciğerde salgılanan inaktif yapıdaki anjiotensin böbrekteki jukstaglomerüler aparat tarafından salgılanan bir enzim olan renin tarafından anjiotensin-1'e dönüştürülür. Anjiotensin-1 ise anjiotensin dönüştürücü enzim ile aktif partikül olan anjiotensin-2 'ye dönüştürülür. Anjiotensin-2 adrenal korteksin glomeruloza tabakasına etki ederek aldesteron salınımını uyarır. Etkin plazma hacmin düştüğü hipovolemik hipotansiyon ve günlük tuz alımının azaldığı durumlarda RAAS aktifleşir. Bu gibi durumlarda salgılanan aldesteron hormonu hücre sitoplazmasında bulunan mineralokortikoid reseptörüyle birleşir ve renal toplayıcı tübül hücrelerinin sitoplazmalarında bulunan sodyum kanallarının hücre yüzeyine taşınmasını uyarır. Bu mekanizma ile aktifleşen ve epitelyal hücrelerin yüzeyine çıkan sodyum kanalları ile sodyum ve suyun geri Emilimi artar. Böylece plazma volümü artarak kan basıncı normale gelir. Vücuda fazla tuz alımında RAAS mekanizması baskılanmakta dolayısıyla istenmeyen KB

artışından vücut korunmaktadır. Bu yüzden RAAS sisteminin “uygunsuz RAAS aktivasyonu” KB yüksekliğine yol açması risk faktörüdür. Esansiyel HT tanısı almış genç hastalarda plazma ve idrar nörepinefrin seviyelerinde, kardiyak hız/debide, periferik postgangliyonik sempatik sinir aktivasyonlarında ve alfa-adrenerjik reseptör ilişkili vazokonstrüksiyonda artış izlenmiştir. Bu bulgular hastalarda artmış sempatik aktiviteyi göstermektedir. Bununla birlikte bu durum obezite, konjestif kalp yetersizliği (KKY), kronik böbrek hastalığı (KBH), prediyabet ve uyku apnesi ile ilişkili HT durumlarında da görülmektedir (36). KB yüksekliğinde payı olan diğer faktörler ise hiperinsülinemi, insülin direnci, sempatik sinir sistemi aktivitesi, intravasküler volüm artışıdır. Uyku apnesi sendromunda ise sempatik aktivite artışı ve hipoksemiye sekonder endotellin salınımı sonucu KB yükselir. KB yükselmesine sebep olan başka bir faktör ise sedanter yaşam tarzıdır. Düzenli olarak aerobik egzersiz yapan HT hastalarında endotel bağımlı vazokonstrüksiyonun düzeldiği ve KB’nin düşme eğiliminde olduğu görülmüştür. Aşırı sigara içimi ve alkol alımı da KB’yi yükseltir.

2.1.6 Tanı

Hipertansif bir hastanın ilk değerlendirmesinde klinisyen için 3 ana hedef mevcuttur;

- HT tanısını doğrulamalı
- Tıbbi öyküsünü almalı ve Sekonder HT nedenlerini sorgulamalı
- Hastanın kardiyovasküler riskini belirlemeli ve hipertansiyon aracılı organ hasarını (HAOH) araştırmalıdır.

Bu üç hedef için sırasıyla KB ölçümü, tıbbi öykü, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri ve ileri tanı testleri gerekir.

Kan basıncı ölçümü 3 şekilde yapılmaktadır. Bunlar Ofis KB ölçümü, Ambulatuvar KB ölçümü, Evde KB ölçümüdür. EKBÖ ve AKBÖ’nün klinik endikasyonları **Tablo 2.2’** de verilmiştir.

Tablo 2.2 EKBÖ ve AKBÖ'nün klinik endikasyonları

• Beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi - Ofis KB ölçümünde Evre 1 hipertansiyon - Hipertansif organ hasarı olmadan ofis KB'de belirgin yükselme
• Maskeli hipertansiyon şüphesi - Ofiste yüksek-normal KB - Hipertansif organ hasarı bulunan ya da toplam KV riski yüksek olan bireylerde normal ofis KB
• Tedavi sırasında hipotansiyonla uyumlu belirtilerin değerlendirilmesi
• Aynı ya da farklı muayenelerde ofis KB ölçümlerinin belirgin fark göstermesi
• Otonom, postural, yemek sonrası veya ilaca bağlı hipotansiyon
• Gebe kadınlarda şüpheli preeklampsi veya yüksek ofis KB
• Gerçek ve yalancı dirençli hipertansiyonun belirlenmesi
AKBÖ için özel endikasyonlar • Ofis ve ev KB ölçümleri arasında belirgin fark olması • Dipping durumunun değerlendirilmesi • Uyku apnesi, KBH veya diyabet gibi hastalığı olan kişilerde dipping yokluğu

AKBÖ: Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü; KBH: Kronik Böbrek Hastalığı; KV: Kardiyovasküler; KB: Kan Basıncı

Ofis KB ölçümü

İki veya daha fazla muayenede en az iki ölçümün ortalaması alınarak ofis KB ile HT tanısı konulabilir. Klasik oskültatuar veya standartlara uygun, güvenilirliği kanıtlanmış osilometrik (otomatik) tansiyon ölçüm cihazları ile ölçümler yapılabilir. KB ölçümü yapılmadan önce hasta en az 5 dakika sakin bir ortamda dinlenmiş olmalıdır. 1-2 dakikalık aralarla üç KB ölçümü yapılmalıdır, iki ölçüm arasında 10 mmHg'den fazla fark olduğu görülürse ek ölçümler yapılmalıdır. Son iki ölçümün ortalaması hesaplanarak KB kayıt altına alınır. Atrial fibrilasyon gibi aritmisi olan hastalarda özellikle oskültasyona dayalı manuel yöntemler kullanılmalı ve ölçümlerin doğruluğunu artırabilmek için ek ölçümler yapılmalıdır. Manşon hastanın pozisyonundan bağımsız olarak her zaman kalp hizasında tutulmalıdır. Oskültatuar yöntem kullanılırken SKB ve DKB'yi ayırt edebilmek için sırasıyla faz I ve IV (ani azalma ve kaybolma) Korotkoff sesleri kullanılmalıdır. Manşon SKB'nin 20 mmHg üzerine kadar şişirilmeli ve sonrasında saniyede 3 mmHg hızıyla indirilmelidir. Manşon boyutu üst

kolun çevresine göre seçilmeli ve KB üst koldan ölçülmelidir. Standart bir manşon 35 cm uzunluğunda ve 12-13 cm genişliğinde olmalıdır. İlk vizit esnasında her iki koldan ölçüm yapılmalı ve kollar arasında belirgin (>15 mmHg) SKB farklılığı bulunması durumunda yüksek KB referans olarak alınmalıdır. İki kol arasında KB değerlerinde farklılık bulunması damar hastalığını düşündürür ve artmış KVH riskini gösterir (37). İlk muayene esnasında KB hasta ayağa kalktıktan 1 ve 3 dakika sonra tekrar ölçülmelidir. Hastanın ayağa kalktıktan sonraki 3. dakikada SKB'de >20 mmHg veya DKB'de >10 mmHg düşüş görülmesi ortostatik hipotansiyon olarak tanımlanır. Kardiyovasküler olaylar ve mortalite açısından ortostatik hipotansiyon kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (38). KB ölçümlerinde aritmiyi dışlamak için her zaman nabız palpasyonu yapılmalı ve kalp hızı ölçülmelidir. Ofis KB ölçümü, Evde KB ölçümü ve Ambulatuvar KB ölçümüne göre HT tanısı koyduğumuz değerler **Tablo 2.3'de** gösterilmiştir.

Tablo 2.3 Ofis ve ofis dışı KB değerlerine göre HT tanımı

Kategori	Sistolik KB (mmHg)	Diastolik KB (mmHg)
Ofis KB ölçümü	≥ 140	≥ 90
Evde KB ölçümü	≥ 135	≥ 85
Gündüz KB	≥ 135	≥ 85
Gece KB	≥ 120	≥ 70
24 saat ortalama KB	≥ 130	≥ 80

EKBÖ farklı koşullarda tekrarlayan ölçümler yapılmadıkça kişinin gün içindeki KB çok fazla değişkenlik gösterdiğinden KB'nin net olarak değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Ofis dışı ölçümler (EKBÖ ve AKBÖ), hastanın KB ölçümlerini gözlemleyebilmek ve HT tanısı koyabilmek için daha güvenilir bilgiler vermektedirler. Bu sayede beyaz önlük HT, maskeli HT ve yanlış ölçümler hakkında daha detaylı bilgiye ulaşılır. EKBÖ hastanın hastalığı hakkında farkındalığını artırarak tedaviye daha çok uyum sağlamasına katkı sağlar. Ofis ölçümlerine oranla EKBÖ'nün kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi anlamlı bir şekilde daha iyi öngördüğünü gösteren birçok çalışma mevcuttur (39). Yapılan çalışmalarda organ hasarını öngörmeye Evde KB ölçüm değerlerinin en az ambulatuvar KB değerleri kadar iyi olduğu belirlenmiştir (40).

EKBÖ için öneriler

- KB yüksekliği olan hastalardan evde KB ölçümü takip ve tedavinin bir ögesi haline getirilmelidir.
- Evde KB ölçümü en az 3-4 gün olmak kaydıyla, tercihen yedi ardışık gün boyunca yapılmalıdır. Her ölçümde 5 dakika dinlenme halinden sonra ölçüm yapılmalıdır. Ölçümler arasında 1-2 dakika ara verilmeli ve en az 2 ölçüm olacak şekilde sabah-akşam ölçülmelidir.
- Klinik karar verilirken toplamda en az 12 ölçüm yapılmış olmalı ki bu da en az 3 gün boyunca sabah ve akşam ikişer ölçüm yapılmasını gerektirir.
- Ölçümlerin başladığı günün kayıtları hariç tutularak diğer ölçümlerin ortalaması alınır.

AKBÖ için öneriler

AKBÖ taşınabilir bir KB ölçüm cihazının kişinin kullanmadığı koluna takılarak 24 saat boyunca yapılan KB ölçümüdür. AKBÖ ile hastanın günlük aktiviteleri ve gece uykudaki KB değerleri belirlenebilir. AKBÖ cihazı ilk takıldığında ölçüm yapılır ve test edilir. Cihazı ölçüm değeri ile hekimin yaptığı manuel KB ölçümü arasında en fazla 5 mmHg'lik fark olmalıdır. Hastaya gündelik aktivitelerine devam etmesi fakat ağır egzersiz yapmaması önerilir. Hastadan cihaz manşonu şişerken sabit durması, konuşmaması, kolunu hareket ettirmeden manşonu kalp hizasına getirmesi istenmelidir. Hastadan uyuduğu uyandığı saatler, ilacını kullandığı saatler ve KB'yi etkileyebilecek önemli olayların kaydını tutması istenir. Genellikle gündüzleri 15 dakika, geceleri 30 dakika aralıklarla ölçüm yapacak şekilde cihaz ayarlanır. Ölçümlerin en az %70'inin yeterli düzeyde olması AKBÖ'nün geçerli sayılması için gereklidir. Gün ortalaması, gündüz ortalaması ve gece ortalaması AKBÖ ile ayrı ayrı değerlendirilebilir. Sağlıklı bireyler ve çoğu hipertansif bireyde KB gündüze göre geceleri %10 oranında daha düşük seviyede seyreder. KB'nin fizyolojik olarak geceleri daha düşük seyretmesine “*dipping*” adı verilir. KB'nin geceleri yeterli oranda düşmemesine ise “*non-dipper*” HT denir. Çalışmalarda non-dipper HT hastalarında HT ile ilgili komplikasyonların daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir (41). Non-dipper HT aşırı tuz tüketimi, obezite, KBH, diyabetik nöropati, yaşlılık, otonomik disfonksiyon, obstrüktif uyku apnesi gibi hastalıklara bağlı olarak gelişebilmektedir.

EKBÖ ve AKBÖ değerleri yüksek, ofis KB ölçümleri normal olan hasta grubuna Maskeli HT adı verilir. Doktor ziyareti öncesinde sigara veya günlük yaşam stresi gibi bazı adrenerjik uyaran nedenlerin ortadan kalkması nedeniyle ofis KB değerleri AKBÖ ve EKBÖ değerlerinden daha düşük seviyede görünmektedir. Maskeli HT toplumda %10 civarında izlenmekte ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Beyaz önlük HT ise hastanede ölçülen KB değerlerinin emosyonel stres gibi bazı faktörler nedeniyle evde kaydedilen KB değerlerine göre yüksek olmasıdır. Bu durumun tedavi edilmesi gerekmemektedir. Tanı koymadan önce hastalara mutlaka evde KB takibi veya ambulatuvar KB takibi yapılmalıdır. Muayene esnasında hastada gelişen anksiyetenin neden olduğu tahmin edilen adrenerjik deşarj nedeniyle KB yükselir. Beyaz önlük HT hastalarının KVH riskleri hipertansif bireyler ile normal bireylerin taşıdığı risk arasındadır.

2.1.6.1 Anamnez Alınması

Hasta KB yüksekliği şikayeti ile başvurduğunda şikayetin ne zaman başladığı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, günlük tuz tüketimi, günlük egzersiz yapma durumu ve soy geçmişinde HT, KVH, inme veya renal hastalık öyküsü bulunup bulunmadığı sorgulanmalıdır. Sekonder HT'den şüphelendirecek belirtiler (tekrarlayan terleme atakları, baş ağrısı, çarpıntı atakları, böbrek/idrar yolunda hastalık öyküsü, kas güçsüzlüğü ve tetani atakları vb.) varlığı ve ayrıca hastada gelişmiş olabilecek HAOH yönünden şikayetlerinin varlığı sorgulanmalıdır.

2.1.6.2 Fizik Muayene

Hipertansif bir hastanın yapılan ilk fizik muayenesinde; HT tanısının konulması veya tanının doğrulanması, muayene esnasındaki KB'ye göre HT'nin evrelendirilmesi, sekonder hipertansiyon yönünden tarama yapılması ve hastanın KVH açısından riskinin hesaplanması amaçlanır. Hastanın ilk muayenesinde boy, kilo, bel çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçülmelidir. Hastaların tümünde kalp ve karotis arterlerin palpasyonu ve oskültasyonu, periferik arterlerin oskültasyonu, periferik arterlerin palpasyonu, renal arterlerde oskültasyon yapılması gerekmektedir. Hasta oskülte edilirken nabız palpasyonu ile kalp hızı da ölçülmelidir. Fundoskopik muayene hipertansif retinopatiden şüphelenilen hastalarda yapılmalıdır.

2.1.6.3 Laboratuvar

Ek risk faktörlerinin varlığında, sekonder HT'nin araştırılmasında, organ hasarı varlığının ve seviyesinin değerlendirilmesinde laboratuvar araştırmaları yapılmalıdır. Tüm hastalarda rutin laboratuvar tetkiki olarak hemoglobin ve/veya hematokrit, açlık kan glukozu veya

glikolize HbA1c, kan sodyum, potasyum, kreatinin, ürik asit, lipit düzeyleri, tahmini glomerüler filtrasyon hızı, karaciğer fonksiyon testleri, idrar tetkiki ve 12 derivasyonlu EKG değerlendirilmelidir. Hipertansif hastalarda diyabet varlığında idrar albümin/kreatin oranı mutlaka ölçülmeli ve yıllık olarak takip edilmelidir. Hastanın şikayeti ve fizik muayenede saptanan şüpheli bulgular doğrultusunda HAOH'u saptamaya yönelik daha ileri tetkikler planlanabilir. HAOH açısından daha ileri ve kapsamlı test olarak; karotis ultrasonografisi, ekokardiyografi, batin ultrasonografisi, renal arter doppler incelemeleri, nabız dalga hızı, ayak bileği-kol indeksi, beyin görüntülemesi ve fundoskopi gerekli olduğu düşünülen hastalarda yapılabilir.

2.1.6.4 Hipertansif Hastalarda Kardiyovasküler Risk Sınıflandırması

George Pickering anormal ve normal KB değerleri arasında net bir sınır olmadığını, mortalite ve arteriyel KB arasında doğrusal bir ilişki olduğunu açıklamış ve prognozun kan basıncındaki artışla kötüleştiğini bildirmiştir (42). Yapılan çalışmalarda HT olarak tanımlanmayan KB değerlerinde de kardiyovasküler morbiditenin ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir. İşte bu yüzden güncel HT kılavuzlarında KB yüksekliğinin tedavisi net bir sayısal değerden ziyade hastanın diğer risk faktörlerinin de göz önüne alındığı bir klinik yaklaşım önerilmektedir. Hipertansif hastaların önemli bir kısmında var olan diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin olması risk faktörlerinin çarpımsal olarak etki göstermesiyle sonuçlanır. Bu sebeplerden dolayı “toplam kardiyovasküler risk” kavramı gündeme getirilmiştir. Günümüzde kardiyovasküler olay riski Framingham risk skoru, Sistemik Koroner Risk Değerlendirme Sistemi (SCORE) gibi risk skorlama sistemleri kullanılarak yapılması mümkündür. 2018 Avrupa Hipertansiyon Kılavuzu'na göre hastalar kan basıncı kategorileri ve risk faktörleri varlığına göre 10 yıllık kardiyovasküler olay riski açısından düşük, orta derece, yüksek ve çok yüksek gruplarına ayrılmışlardır (**Tablo 2.4**).

Tablo 2.4 SCORE risk skoruna göre kardiyovasküler risk kategorileri

Çok Yüksek Risk	Aşağıdaki durumlardan herhangi biri olan bireyler: -Klinik ya da görüntülemeyle açık olarak belgelenmiş KVVH Klinik KVVH: Akut miyokart enfarktüsü, akut koroner sendrom, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, GİA, aort anevrizması ve PAH Görüntülemeyle açık olarak belgelenmiş KVVH: Anjiyografi ya da ultrasonda anlamlı plak (yani $\geq$ %50 darlık). (Karotis intima-media kalınlığında artışı kapsamaz). -Diabetes mellitus ve eşlik eden hedef organ hasarı (ör.proteinüri) ya da evre 3 hipertansiyon ya da hiperkolesterolemi gibi major bir risk faktörü. -Şiddetli KBH (eGFR <30 ml/dk./1.73 m²) - Hesaplanmış 10 yıllık SCORE $\geq$ %10
Yüksek Risk	Aşağıdaki durumlardan herhangi biri olan bireyler: -Tek bir risk faktöründe belirgin artış, özellikle kolesterol >8mmol/l (>310 mg/dl), yani ailesel hiperkolesterolemi, evre 3 hipertansiyon (KB $\geq 180/110$ mmHg). -Diabetes mellitusu olan diğer hastaların çoğu (orta risk altında olabilecek tip 1 Diabetes Mellitusu olan ve major risk faktörleri bulunmayan bazı genç hastalar dışında). -Hipertansif LVH -Orta derecede KBH (eGFR 30-59 ml/dk./1.73 m²). -Hesaplanmış 10 yıllık SCORE %5-10
Orta Risk	Aşağıdaki durumlara sahip bireyler: - Hesaplanmış 10 yıllık SCORE $\geq$ %1 ile $<$%5 arasında -Evre 2 hipertansiyon -Birçok orta yaşlı birey bu kategoriye girer.
Düşük Risk	Hesaplanmış 10 yıllık SCORE $<$ %1 olan bireyler

eGFR: Glomerüler Filtrasyon Oranı; GİA: Geçici İskemik Atak; KBH: Kronik Böbrek Hastalığı; KVVH: Kardiyovasküler Hastalık; LVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi; PAH: Periferik Arter Hastalığı; KB: Kan Basıncı; SCORE: Sistemik Koroner Risk Değerlendirme Sistemi

HT hastalarında KB kategorisi artışı ile birlikte kardiyovasküler risk belirgin şekilde artış göstermektedir. Ayrıca hastada HAOH ve/veya ek kardiyovasküler risk faktörünün varoluşu hastanın KVH riskini daha fazla artırır. KB düzeyleri, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı, HAOH ya da komorbiditelere göre HT evrelerinin sınıflandırılması **Tablo 2.5**'de gösterilmiştir.

Tablo 2.5 KB düzeyleri, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı, HAOH ya da komorbiditelere göre HT evrelerinin sınıflandırılması

DKB: Diastolik Kan Basıncı, HAOH: Hipertansiyon Aracılı Organ Hasarı, KB: Kan Basıncı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı; KV: Kardiyovasküler; SCORE: Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi; SKB: Sistolik Kan Basıncı,

Hipertansiyon hastalığı evrelemesi	Diğer risk faktörleri, HAOH ya da hastalık	KB (mmHg) Evreleri			
		Yüksek normal	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Evre 1 (komplike olmayan)	Başka risk faktörü yok	Düşük risk	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
	1 ya da 2 risk faktörü	Düşük risk	Orta risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
	≥3 risk faktörü	Düşük-orta risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk
Evre 2 (asemptomatik hastalık)	HAOH, 3. derece KBH ya da organ Hasarının olmadığı diabetes mellitus	Orta-yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek - çok yüksek risk
Evre 3 (yerleşik hastalık)	Yerleşik KVH, ≥4. derece KBH ya da organ hasarının eşlik ettiği diabetes mellitus	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

KV risk orta yaşlı bir erkek için gösterilmektedir. KV risk, farklı yaşlardaki gerçek riske karşılık gelmeyebilir. Tedavi kararlarına yönelik olağan KV risk hesaplamasının SCORE sistemi kullanılarak yapılması önerilir.

2.1.7 Tedavi

Yapılan çalışmalarda hangi ajanla düşürüldüğünden bağımsız olarak KB'de düşüş ile birlikte morbidite ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (43). 2018 ortak ESH/ESC HT kılavuzundan tedavi eşik değerleri ve hedeflerine dair önemli bazı öneriler aşağıda sıralanmıştır.

- Yüksek-normal KB ya da HT olan tüm hastalarda yaşam tarzı değişikliği önerilir.
- Yüksek normal grupta son kılavuzlarda medikal tedaviden ziyade yaşam şekli değişikliği ön plandadır.
- Yüksek-normal KB değerleri ve KVH açısından çok yüksek riskli (özellikle de koroner arter hastalığı olan) hastalarda ilaç tedavisi düşünülmelidir.
 - Komplikasyonu olmayan düşük-orta risk grubundaki Evre 1 hastalarda eğer başka bir KV risk faktörü yoksa 3-6 ay sadece yaşam şekli önerileri ile takip edilebilir, KB kontrol altına alınamadığı takdirde ilaç tedavisi başlanmalıdır.
- Evre 1 hastalarda yüksek ya da çok yüksek riskli KVH, HAOH veya KBH varsa hemen ilaç tedavisi başlanmalıdır.
- Evre 2 ve Evre 3 hastalarda yaşam tarzı önerileri ile beraber hemen ilaç tedavisi başlanılmalı ve 3 ay içinde KB kontrolü hedeflenmelidir.
- HT'si olan zinde yaşlılarda (> 80 yaş üstü olsa bile) SKB $\geq$ 160 mmHg olduğunda yaşam tarzı önerisi ile birlikte ilaç tedavisi önerilir.
- Zinde evre 1 yaşlılarda (> 65 ancak 80 yaşın altında) tedavinin iyi tolere edilmesi koşuluyla yaşam tarzı önerisi ile birlikte ilaç tedavisi önerilir.
 - Tedavinin iyi tolere edilmesi koşuluyla antihipertansif tedavinin hastanın yaşına dayanılarak (hasta $\geq$ 80 yaşında olsa bile) kesilmesi önerilmez.
- KB'nin hangi düzeye düşürülmesi gerektiği, hastanın yaşına, eşlik eden hastalıklarına ve tedavinin tolere edilebilirliğine bağlıdır.
- 18-65 yaş arası hastada tedavinin ilk hedefi KB'nin <140/90 mmHg'ye düşürülmesidir. Eğer tedavi iyi tolere ediliyor ise KB 130/80 mmHg ve altına düşürülebilir. İlaç tedavisi ile SKB'nin 120 mmHg'nin altına düşürülmesi önerilmez.

- KB düşürücü ilaç alan yaşlı (≥ 65 yaş) hastalarda KVH risk faktörlerinden bağımsız olarak SKB düzeyinin advers etkilerin yakından izlenmesi koşuluyla 130-139 mmHg aralığında hedeflenmesi önerilmektedir.
- Risk düzeyi ve eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak tüm hipertansif hastalarda <80 mmHg'lik (70-79 mmHg) bir DKB hedefi düşünülmelidir. HT tedavisi birbirlerini tamamlayıcı iki unsur olan yaşam şekli değişikliğini ve medikal tedaviyi içermektedir.

ESH/ESC ortak HT 2018 kılavuzunda vurgulanan öneriler

- Çoğu hastada tedaviye iki ilaç içeren tek hap kombinasyonu (THK) ile başlanılmalıdır. Monoterapi genellikle sadece Evre 1 HT ve SKB <150 mmHg olan düşük riskli hastalarda, yüksek normal KB olan ve yüksek KVH riski taşıyan hastalarda ve kırılğan yaşlı hastalarda başlangıç tedavisi olarak kullanılmalıdır.
- Tercih edilen iki ilaçlı kombinasyonlar; bir kalsiyum kanal blokeri (KKB)ya da diüretikle kombine bir renin-anjiyotensin sistem (RAAS) blokerinden (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokörü) oluşur. Bir beta-bloker (BB) için spesifik bir endikasyon (anjina, geçirilmiş miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği ya da kalp hızı kontrolü) olduğunda bir diüretik ya da diğer ana sınıflardan herhangi bir ilaçla bir BB kombine edilebilir.
- İki ilaçlı bir THK ile KB kontrol altına alınamıyor ise RAS blokeri + KKB + Diüretikten oluşan üç ilaçlı bir THK kullanılmalıdır. Üç ilaçlı kombinasyon ile KB kontrol altına alınamıyor ise tedaviye spironolakton ya da tolere edemiyorsa amilorid, BB ya da alfa-bloker eklenir.

2.1.8 Hedef Organ Hasarı

Hedef organ hasarı, HT'si olan hastalarda erken tanı ve ciddiyetinin belirlenmesinin KVH prognozunun değerlendirilmesinde çok önemlidir. Hipertansif olup tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık %5'i aterosklerotik koroner arter hastalığı veya KKY, %10-15 'i KBH, %33 'ü inme nedeni ile ölmektedir (44). HAOH; koroner arter hastalığı (KAH), akut koroner sendrom (AKS), KKY, retinopati, vasküler/hemorajik inme, proteinüri ve KBH stenotik/anevrizmatik deformasyonları içere aterosklerotik ve vasküler değişiklikleri kapsamaktadır.

2.1.9 Sol Ventrikül Hipertrofisi

HT'ye sekonder olarak kardiyak tutulumda sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarında bozulma izlenmektedir. Bununla birlikte sol ventrikül dolma ve gevşeme fonksiyonlarını etkili şekilde yapamaz duruma gelir ve ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği ortaya çıkar. Hipertansif hastalarda yapılan ekokardiyografilerde sıklıkla konsantrik sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon izlenmektedir (45). Sol ventrikül hipertrofisi saptanmış olan hastalar hipertrofi saptanmayan hastalara göre KKY, KAH, serebrovasküler olay (SVO) ve ani ölüm açısından artmış riske sahiptirler (46). Yapılan çalışmalarda HT'nin sıkı kontrolü ve regülasyonu ile sol ventrikül hipertrofisinin gerilediği gösterilmiştir (47, 48).

2.1.10 Hipertansif Hastalarda Karotis Arter İntima Media Kalınlığı

Karotis arter intima-media kalınlığındaki (KİMK) artış endotel disfonksiyonu ve vasküler yataktaki aterosklerozun öncü olduğu KVH patogenezinde erken bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (49). KİMK'in SKAS'ın erken bir bulgusu olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (50). Miyokardiyal İnfarktüs (MI) ve KAH nedenli ölümlerin prediktif bir değeri olarak KİMK ve yıllık KİMK artışı karşımıza çıkmaktadır (51).

2.1.11 İdrarda Protein Oranı

Renal hasar ve son dönem böbrek hastalığı için HT risk faktörü olmakla birlikte bu risk KB'nin derecesi ve devamlılık süresi ile birlikte artış göstermektedir. KBH'nin ciddiyetinin belirlenmesinde ve progresyonunun gösterilmesinde proteinüri güvenilir bir değerdir (52). Kapiller bazal membran, glomerüler endotel ve podositlerde fonksiyonel ve yapısal hasar sonucu artan permeabiliteye bağlı olarak mikroalbuminüri gelişir. Random idrarda albumin/kreatinin >300 mg/gün olması makroalbuminüri olarak tanımlanırken, random idrarda albumin/kreatinin 30-300 mg/gün olması mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Mikroalbuminüri ve makroalbuminüri erken dönemde renal hasar belirteci olarak kabul edilirler. Sistemik vasküler hasarı ve renal hastalık progresyonunu yansıtmaları nedeniyle mikroalbuminüri KVH için risk faktörüdür (53). Aynı zamanda sol ventrikül hipertrofisi ve KİMK artışı ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (54). Yapılan bazı çalışmalarda ise idrar albümin/kreatinin oranının kadın ve erkek hastalarda sırasıyla >7.5 mg/gün ve >3,9 mg/gün olmasının KVH gelişmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (55).

2.1.12 Retinopati

Hipertansif hastalarda fundusta vasküler değişiklikler aslında hem hipertansif retinopatiyi hem de aterosklerotik retinopatiyi yansıtmaktadır. Retinopati evrelendiğinde Evre 1-2 retinopatide başlangıç olarak arteriyollerde lümen daralması ve duvar kalınlaşması gerçekleşir. İlerleyici HT varlığında gelişen Evre-3 retinopatide ise küçük damar rüptürü, hemoraji, eksuda görülürken Evre-4 retinopatide ise papilla ödemi görülür. Evre 3 ve 4 retinopati malign HT için önemli bir belirteçdir. İlerleyici HT hastalarında görülen ileri evre retinopati hastalarında ileri evre nefropati gibi aynı düzeyde diğer organ hasarlarının eşlik ettiği ve sonuç olarak retinopatinin hipertansif nefropati derecesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (56).

2.2 Ateroskleroz

2.2.1 Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

KAH, batı dünyasında ciddi morbiditeye sahip en sık ölüm nedenidir. Tüm akut miyokard infarktüsü (AMI) hastalarında neden altta yatan koroner arterdeki aterosklerotik süreçtir. MI'ın yaklaşık %55'i 65 yaş üzeri hastalarda meydana gelirken KAH nedeniyle ölen kadınların %29'u, erkeklerin ise %37'si 55 yaşın altındadır (57). Ülkemizde de ölüm nedenleri arasında KAH ilk sıradadır. TEKHARF çalışması verileri ve resmi verilerin birlikte değerlendirilmesi sonucu ülkemizde tüm ölümlerin %45'inin kalp damar hastalıklarından, %36'sının kalp hastalıklarından, %32'sinin ise koroner kalp hastalığından kaynaklandığı görülmektedir (29). Ülkemizde KAH yaygınlığı %3.8'dir. toplumumuzda KAH yaygınlığı yaş ile artış göstermekte ve 60 yaş üzeri bireylerin yaklaşık %15'ini kapsamaktadır (58). Ateroskleroz KAH'da en önemli mekanizmadır. Koroner arter hastalığının neden olduğu morbidite ve mortalitenin azaltılması için gerekli olan en önemli yaklaşım ateroskleroz için risk faktörlerinin azaltılmasıdır. HT, dislipidemi, sigara, Diabetes Mellitus (DM) KAH için majör risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Ailede kalp hastalığı öyküsü, fiziksel hareket azlığı, cinsiyet, obezite, hemostatik faktörler, homosisteinemi, alkol kullanımı ve psikososyal stres ise diğer risk faktörleridir. Tedavi etkinliğinin artırılabilmesi için düzeltilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınması önemlidir. Sigara içimi, HT, obezite ve trigliserid yüksekliği ile bunlarla ilişkili olan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi düşüklüğü toplumumuzda koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.2.2 Patogenez

Tüm dünyada yaygın hale gelen KVH'nın en sık sebebi ateroskleroz ve buna eklenen trombozudur. Her yıl yaklaşık 65.000 kişi KAH'a bağlı ani ölüm nedeniyle ülkemizde kaybedilmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre-gen etkileşimi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ateroskleroza genetik eğilimin olduğu bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle pro-inflamatuvar bir yanıt başlar. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarla sigara, kolesterol, HT, DM gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki yeri gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda ise bu risk faktörlerinin genel bir inflamatuvar yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu gösterilmiştir. Gösterilen bu risk faktörlerine yanıt olarak sistemik akut faz reaktanları aktive olurken endotelden bir sinyal trafiği başlar. Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar proliferatif bir yanıt olarak karşımıza çıkar (59). Aterosklerozun primer olarak hastalık süreci arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. İntima tabakasının lipidler ve inflamasyona yol açan hücreler tarafından infiltre edilmesiyle değişik derecelerde fibrozis geliştiği görülür (60). Arteriyel travma ile birlikte medial düz kas hücreleri intima içine göç eden fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik değişime uğramasıyla bir iyileşme reaksiyonu başlamış olur. Bu hücreler; intima içerisinde proliferatif olarak ekstrasellüler matriksi oluştururlar. Ross ve Glomset travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerden yola çıkarak, ateroskleroz patogenezi ile ilgili "hasara yanıt" hipotezini öne sürmüşlerdir (61). Bununla birlikte lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin arter duvarında birikmesinin arter duvarını hasara uğrattığına ve düz kas hücrelerine bağımlı tamir mekanizmasını tetiklediği düşünülmektedir (62). Bu durum diğer iyileşme reaksiyonlarında gelişen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasının yolunu açar. Sürekli travma ile engellenen iyileşme reaksiyonları zamanla skar dokusunun hipertrofiye uğramasına yol açar. Bu mekanizma aterosklerotik plakların gerilemediğini ve büyümeye devam ettiklerini de açıklayabilir (63). Aterosklerotik lezyonlar daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşimin arttığı, "shear stres" in bulunduğu dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşim gösterirler. Aterosklerozun yol açtığı klinik semptomlar plak gelişimi ve büyümesinden ziyade oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü kaynaklıdır (62). Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak gelişimi nadiren kan akımını ciddi olarak sınırlayacak derecede büyük lezyonlara sebep olur.

2.2.2.1 Endotel Disfonksiyonu

Endotel insan vücudundaki en büyük organ sistemi olmakla birlikte özelleşmiş tek tabaka hücrelerden oluşarak mekanik ve hormonal uyarıların algılama ve bazı fonksiyonları gören vazoaaktif maddeleri salıverme becerisine sahiptir. Bu fonksiyonlar arasında vasküler tonusun kontrolü, antiinflatuar ve antitrombotik süreçler de bulunmaktadır (64). Ürettiği prostasiklin-2 (PGI₂), NO, endotelin, anjiotensin dönüştürücü enzim gibi vazoaaktif aminler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerine tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden maddeler ve bu çok sayıda vazoaaktif maddelerin karşılıklı etkileşimi, vazokonstrüksiyonla vazodilatasyon, tromboz ile antikoagülasyon arasındaki dengenin sağlanması ve inflamasyon sürecinin düzenlenmesinde rol alır. Aterosklerotik olay endotel fonksiyon bozukluğu başladıktan sonra başlamış kabul edilir. Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) olarak adlandırılan iki geniş lökosit adezyon kategorisi endotel hücre yüzeyinde bulunmaktadır (65). Selektinler ise yaygın bir diğer lökosit adezyon kategorisini oluşturmaktadırlar. E-selektin selektinlerin protipidir ve erken dönem aterogenezle çok az ilgisi vardır, genellikle polimorfonükleer lökositleri bir araya getirmektedir. Ancak nadirde olsa erken dönem ateromlarda görülmektedirler (66). VCAM-1, ICAM-1 ve selektinler dolaşımda bulunan inflamatuvar hücreleri çeker ve yakalar, dolaşımda bulunan hücrelerin subendotelyal aralığa geçişini kolaylaştırırlar. Normal endotel dokusu oldukça seçici ve geçirgen nitelikte bir bariyer olup (67), “non-trombojenik” bir yüzey ve pek çok vazoaaktif madde ile birlikte bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu olan metabolik olarak aktif bir doku olarak karşımıza çıkar. Endotel hücreleri arasında var olan bağlar oldukça sıkıdır. Lipoproteinler gibi büyük moleküller, endotel bariyerini plazmalemma vezikülleri aracılığıyla ancak geçebilirler. Bu geçiş mekanizması kandaki lipoprotein düzeyiyle ilişkilidir. Endotel zedelenmesiyle birlikte lipoproteinlerin büyük yapılarına rağmen subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür. Ancak aterosklerozun gelişimini hızlandıran asıl basamağın serbest lipoprotein girişi değil de bu olaydan sonra gelişen oksidasyon gibi olaylar olduğu saptanmıştır (68). İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonunun yine endotel hücreleri tarafından gerçekleştirildiği gösterilmiştir.

Aterogenezde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamak okside LDL kolesterolün oluşmasıdır. Hasar görmemiş olan endotel yüzeyi heparan sülfatla kaplı olmakla birlikte salgıladığı PGI₂'ye bağlı olarak non-trombojenik bir yüzey oluşturur. PGI₂ ise kuvvetli bir

vazodilatör olmakla birlikte trombosit agregasyon inhibitörüdür. Endotel, prokoagülan etkileri de olan Von Willebrand faktör gibi pıhtılaşma faktörleri salgılar ancak bu özelliğinin sadece yaralanma durumunda açığa çıktığı düşünülmektedir. Normal şartlarda damarla endotelial NO sentezi ve salıverilmesine bağlı olarak vazodilatasyon halindedir. Bilinen en güçlü vazodilatör endotel kaynaklı NO'dur (69). NO'nun ayrıca olarak konstriktif faktörlerin salınımını, düz kas hücre proliferasyonunu, inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını, lökosit adezyonunu, trombosit adezyonunu, trombosit agregasyonunu ve doku faktörü üretimini inhibe ettiği bilinmektedir (70). Bu sayılan etkiler için sağlam bir endotel dokusu gerekmektedir (71).

Endotel fonksiyon bozukluğunda rol alan bir diğer faktör ise endotellin-1 'dir (ET-1) ve vasküler endotel hücreleri tarafından sentez edilen güçlü vazokonstrüktör özelliği olan peptiddir (72). Endotel kökenli konstriktif ve gevşetici faktörler, HT, DM, dislipidemi , sigara gibi risk faktörleri varlığında aralarındaki konstriktif ve gevşetici denge bozulur ve endotel fonksiyon bozukluğuyla sonuçlanır (73). NO'nun biyoaktivitesindeki azalma endotel fonksiyon bozukluğunun karakteristik bir özelliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Endotel hasarı ile genellikle LDL'nin oksidasyonu başlar. İnflamatuvar hücreler ise okside LDL ile reaksiyon göstererek köpük hücrelerinin oluşmasına neden olurlar. Endotel fonksiyon bozukluğu daha sonra SKAS'a ve kontrol altına alınamazsa sonunda akut koroner ve vasküler sendromlara ilerleyebilir. Endotelial disfonksiyon ekseriyetle aterosklerotik hastalıktan önce gelişmektedir ve endotel disfonksiyonunun şiddeti ne kadar fazlaysa KVH riski o kadar fazladır.

2.2.2.2 Sitokinler ve Büyüme Faktörlerinin Etkisi

Aterosklerozun başlamasında rol alan ve yukarda sözü edilen adezyon moleküllerinin endotel yüzeyindeki miktarlarının artmasında, aterom plağının komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir. İnterlökin-1 β (IL-1 β) ve TNF- α gibi sitokinlerin endotel hücresinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olarak aterosklerotik plağın gelişimine yol açtığı bilinmektedir. Aterom plağında bulunduğu gösterilen monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), daha çok sayıdaki monositi plağın bulunduğu bölgeye çeken sitokin olarak karşımıza çıkar (74, 75). Lezyonda bulunan T-lenfositlerden salgılanan interferon- γ 'nın (IFN- γ) ise düz kas hücrelerinde apoptozise neden olarak plağın komplike olmasında rol oynadığı düşünülmektedir (75, 76). İnterlökin-1 β ve TNF- α makrofajları aktive ederek metalloproteinaz salgılamalarını uyarak akut koroner sendromların oluşmasında büyük rol oynadığı bilinmektedir (67, 68). Trombositlerin agranülleri içerisinde depo edilen güçlü bir mitojen olan ve hücreler üzerinde aynı zamanda kemotaktik etki]de gösterebilen Trombosit Kaynaklı

Büyüme Faktörü (PDGF), düz kas hücre reseptörlerine bağlanarak bu hücreleri hem prolifer eder hem de bağ dokusu sentezini artırır. Yaralanan endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar Fibroblast Büyüme Faktörünü (FGF) salgırlar. Açığa çıkan fibroblast büyüme büyüme faktörünün düz kas hücrelerinin hem de endotel hücrelerinin çoğalmasını uyardığı bilinmektedir. Yine endotel hücreleri ve makrofajlardan Transforming Growth Factor- β (TGF- β) salgılanır. TGF- β düşük dozlarda düz kas hücrelerinin sekresyon ve proliferasyonunu uyarırken salgılanır. TGF- β düşük dozlarda düz kas hücrelerinin sekresyon ve proliferasyonunu uyarırken yüksek dozlarda güçlü hücre proliferasyon inhibitörü olan bir büyüme faktörüdür. Ayrıca TGF- β bağ dokusu yapılarının sentezini uyaran şu ana kadar tanımlanmış en güçlü maddedir.

2.2.2.3 LDL Oksidasyonu

LDL oksidasyonu, lizofosfatidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımla sonuçlanır. Salınan bu lipidlerin bazı türleri, endotel hücrelerini aktiveştiren sinyal molekülleri olarak rol oynayabilirler (77). Deney hayvanlarında hiperkolesterolemi gibi aterosklerotik uyarıların varlığı ve maruziyeti deney hayvanlarında bir takım değişikliklere yol açar. İlk izlenen değişiklik, endotel yüzeyinde lökosit adhezyon moleküllerinin subendotelyumda kan kaynaklı lipidlerin görülmesidir. Sonuçta bu durum bir lökosit adhezyon molekülü olan, VCAM-1'in ekspresyonuna neden olur. Plazma LDL düzeyi artış gösterdiği zaman, çok miktarda LDL endoteli geçerek intimaaya geçer. Transendotelyal geçirgenliğin arttığı, “*shear stres*”in arttığı arteriyel ağacın dallanma bölgelerinde bu süreç daha yoğun ve hızlı ilerler. Makrofajlar, monositler, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde LDL oksidasyonu gerçekleşebilmektedir (78). Okside-LDL (Oks-LDL), normal arterlerde görülmezken yalnızca aterosklerotik lezyonlarda bulunan makrofajlarda bulunmaktadır (79). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da karotis ve koroner arterlerden alınan aterosklerotik plak örneklerinde Oks-LDL'nin görülmesi dikkat çekmektedir. Çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarda bulunan Oks-LDL miktarı ile plazma Oks-LDL miktarının korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (80).

2.2.2.4 Köpük Hücre Oluşumu

Makrofajlar okside lipoproteinleri içine alma yeteneği ile kolesterolü biriktirir ve lipid dolu bir köpük hücreğine dönüşür. Köpük hücreleri, ateroskleroz için öncü hücrelerdir. Makrofajların temizleyici reseptörleri ile büyük miktarlardaki Oks-LDL'yi içine alabildiğini Brown ve Goldstein göstermişlerdir (81). Bahsedilen temizleyici reseptörler birikmiş negatif yük içeren büyük moleküler şekilleri tanırlar, bu şekiller bakteri endotoksinleri ve diğer bazı makro moleküllerde bulunduğu gibi Oks-LDL'de de bulunurlar (82). Bu şekillere sahip ligandlar hücrede lizozomların içine alınarak parçalanırlar. Oks-LDL'de bulunan kolesterol esterleri hidrolize edilir, serbest kolesterol sitoplazmaya geçer ve tekrar esterifiye olarak kolesterol ester havuzu, makrofajlar içerisinde, intraselüler damlacıklar oluşur. LDL alımının devamıyla makrofajın lipid yüklü bir köpük hücresi haline gelmesine kadar bu lipid damlacıkları birikir.

2.2.2.5 Lipid Çekirdeğinin Oluşumu

Lezyonun ilerlemesi devam ettikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. LDL'nin indirekt olarak intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması veya köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması, ekstrasellüler lipidin muhtemel iki kaynağıdır. Hücre dışı lipid birikiminin sıklıkla ölen köpük hücrelerinden açığa çıkan kolesterol esterlerinden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde biriken kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Lipid çekirdeğin oluşumu aşamasında lipid çekirdek üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.

2.2.2.6 Fibröz Kılıf Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plaklarında lipid çekirdeğin üzerinde fibröz bir başlık bulunmaktadır. Fibröz başlığın yapısını çoğunlukla düz kas hücreleri ve onların üretmiş olduğu bağ dokusu olduğu görülmüştür. Lezyon yaşı arttıkça düz kas hücre sayısı artmaktadır. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan lezyon yapısı fibroaterom olarak isimlendirilir (67).

2.2.2.7 Ateroskleroz Gelişim Evreleri

Klasik Sınıflama

Yağlı çizgi: Aslında intima bölgesinde birikmiş yağ damlacıklarıyla yüklü makrofajlardan (köpük hücreleri) oluşur. Yağlı çizgiler laboratuvar hayvanlarında en kolay üretilen lezyonlardır ve serum kolesterol düzeyleri düştüğünde tamamen ortadan kaybolurlar. Ara geçiş evreleri gözlemlendiği ve aynı anatomik bölgelerde görülmesi nedeniyle genellikle yağlı çizgilerin daha ileri lezyonlara ilerleyebileceği kabul edilir (83). İnsanlarda ise bu lezyonların bir kısmı aynı şekilde kalır ve hatta gerileyebilirken, damar yatağının ateroskleroza yatkın bölgelerindeki lezyonlar uygun koşulların varlığında ileri evre lezyonlara dönüşürler.

Yaygın intima kalınlaşması: Bağ dokusu içinde çok sayıda düz kas hücrelerinin oluşturduğu intima da bulunan bir yapıdır. Makrofajlar, T-lenfositler ve hücre dışı lipid birikimleri de yapıya katılan diğer yapıtaşlarıdır.

Fibröz plak: Genellikle damar yüzeyinden kabarık olup makroskopik olarak beyaz renklidir. İntima matriksi içerisinde çok sayıda düz kas hücresi, farklı miktarlarda makrofaj ve T-lenfositlerinin yanı sıra hücre içi ve dışı yağ birikimleri görülür. Komplike lezyondan sözü edilebilmesi için çok yoğun bağ dokusundan oluşan fibröz başlığa ve lezyona kanama, tromboz veya kalsifikasyon eklenmelidir.

Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması

AHA, ateroskleroz lezyonlarını, ilerleme sürecini klinik sonuçlarla eşleştirerek altı tipe ve beş evreye ayırmıştır (84).

Evre 1: Küçük bir lezyondur ve genellikle 30 yaşın altındaki kişilerde görülür ve klinik bulgu vermezler. Tip I-III lezyonlar bu evreye girerler.

- **Tip I** lezyon en erken lezyondur. Az miktarda yağ birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.

- **Tip II** lezyonda ise makrofaj sayısı artmıştır, ayrıca az sayıda T hücresi, mast hücresi ve yağ yüklü düz kas hücreleri de bulunur.

- **Tip IIa** lezyonlar, intimal kalınlaşmanın olduğu ateroskleroza yatkın yerlerde bulunan ilerleyici alt gruptur.

- Tip IIb lezyonlar ise ilerlemezler.

• *Tip III* lezyonlar, klasik patolojide aterom diye nitelenen ilk lezyon tipidir ve ileride oluşacak klinik hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Tip II'den ayrım gösteren en önemli özelliği hücre dışı yağ birikintilerinin olmasıdır.

Evre 2: Bu evrede semptom olmamasına karşın, artık bir aterom plağı oluşmuştur. Tip IV ve Va lezyonları içerir.

• *Tip IV* lezyonun özelliği, hücre barındırmayan yağ havuzcuklarının görülmesidir. Bu havuzun etrafı düz kas hücreleri, inflamasyon hücreleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Plak içinde damarlanma başlamıştır.

• *Tip Va* lezyonun temel özelliği, lipid çekirdek üzerinde ince bir fibröz başlık varlığıdır. Damarlanma ise daha da belirgindir. Evre 2 lezyonlar komplike olmaya açık lezyonlardır. İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik semptomlara yol açar. Batı toplumlarında hemen herkeste plak bulunmasına karşılık herkeste iskemik kalp hastalığı (İKH) gelişmez. İKH gelişenlerde risk faktörleri ile plak sayısı ilişkilidir. Sigara, hiperlipidemi, HT ve DM gibi faktörler semptoma yol açabilecek plakların sayısını artırır.

Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiyografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media inceli atrofye olarak plağın dışarı değil de içeri doğru tümsekleşmesine olanak sağlar. Ayrıca intimal bir plağın gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına neden olarak plağın lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine katkıda bulunur. İntravasküler ultrasonografi bu plakların saptanmasında yardımcıdır.

Evre 3: *Tip VI* lezyonları içerir.

• *Tip VI* lezyonlar, evre 2 lezyonların rüptürü, fissürlenmesi, ülserasyonu, erozyonu ya da çok daha seyrek olarak yeni gelişen kapillerlerden kanama sonucu oluşan lezyonlardır. Hasarlı plak üzerine trombüs oturur. Trombüs damarı tıkarsa evre 4 lezyon oluşur şayet tıkayıcı boyutta değilse, bu kez, damar çapındaki bu hızlı daralma angina pektorisine neden olur.

Evre 4: Bu evrede de akut “komplike” olmuş tip IV lezyonlar vardır. Bu lezyonların evre 3'tekilerden farkı duvardaki oluşan trombüsün büyüklüğüdür. Tıkayıcı bir trombüstür ve akut koroner sendromlara neden olur.

Evre 5: Evre 3 ile 4'teki lezyonlarda hasarın onarımı ve duvarda oluşan trombüsün organize olması sonucunda plağın boyutu büyür ve fibrotik tıkalıcı lezyon türleri olan tip Vb ya da Vc lezyonlar oluşur.

- *Tip Vb ve Vc lezyonlar*, damar lümeninde kritik düzeyde daralma oluşturdıklarından dolayı angina pectorise neden olurlar. Ancak bu lezyonlar ortaya çıkmadan önceki iskemik dönemde etkili bir kollateral dolaşım oluşturmuş ise sessiz kalıp klinik bulgu vermeyebilirler (85).

2003 yılında AHA'nın bu sınıflamasına iki tip daha eklenmiştir.

- *Tip VII lezyonlar* Ellili yaşlardan sonra plakların mineral içeriğinin artmaya başlamasıyla kalsiyumun ilk sırayı aldığı minerallerin, plak kesit alanının yarısı ya da daha fazlasını kapladığı aterosklerotik lezyonlar olarak adlandırılmaktadır.

- *Tip VIII lezyon* ise lipid çekirdeğin bulunmadığı ancak intimanın, zaman zaman hiyalinize olan düzensiz yapıdaki onarıcı nitelikli fibröz bağ dokusu ile kalınlaştığı durum olarak adlandırılmaktadır. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüşebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur.

2.2.2.8 Plak Tipleri

Kararlı (Stabil) plak

Aterom plağının kararlı olarak nitelendirilmesi plağın komplike olma riskinin düşük olduğunu açıklar. Kararlı plak için baskın yapı fibröz başlıktır. Baskın yapı olan fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde eşit düzeyde olmalıdır. Kalınlığın her bölgede eşit olması, plağa mekanik travmalara karşı direnme yeteneği verir. Plaktaki çevresel gerilme stresini dolayısıyla azaltır (86). Kalın bir fibröz başlığa karşılık, lezyondan hacminden fazla %40'ını oluşturan lipid çekirdek vardır ve düz kas hücresi, kollajen bakımından zengin olup inflamasyon hücresi bakımından fakir bir yapıdır (60, 87). Düz kas hücreleri plağın mekanik gücünü artırarak ve proliferasyon olarak ayrıca kollajen salgılayarak yaralanmış olan plağın onarılmasında katkıda bulunurlar (88). Aterom plağının kararlı olmasının esas nedeni kalın fibröz başlığın asıl elemanı düz kas hücreleridir. Bahsedilen bu özelliklerin bulunduğu bir aterom plağı damar lümeninde kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyümesi halinde meydana getireceği tablo kararlı angina pectoris olacaktır. Eğer büyüme damar lümenine değil de dış tarafına doğru gelişirse,

hacim olarak büyümüş bir aterom plağı olsa dahi bu şekilde oluşan bir aterom plağının anjiyografik olarak görüntülenmesi mümkün olmayabilir (89).

Kararsız (Stabil Olmayan) plak

Kolaylıkla hasar görebilecek, komplikasyon riski yüksek olan aterom plakları kararsız plak olarak değerlendirilirler. Kararlı plağın yapısından farklı olarak; kollajen içeriği azalmış ince fibröz başlık, plak hacminin %40'ını aşan lipid çekirdek, çok sayıda inflamasyon hücresine nazaran az sayıda düz kas hücresi içermektedir. AHA sınıflamasına göre Tip IV ve V lezyonlar kararsız plaklardır. Yapılan çalışmalara göre kararsız plaklar tüm aterosklerotik plakların %10-20'sini oluşturmaktadır ve akut koroner sendromların %80-90'ından sorumludur. Dikkate değer bir durum olarak bu tür yüksek riskli plaklar genellikle ana koroner damarların proksimal kısımlarında yerleşmiştir (90). “Omuz” bölgeleri fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği ve kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleridir. İnflamasyon hücrelerinin en yoğun biriktiği yer “omuz” bölgeleridir. Ayrıca inflamasyon hücrelerinin meydana getirdiği tahribat olaylarının hemodinamik olarak önemli olmayan ve klinik bulgu vermeyen, anjiyografik olarak görülemeyen küçük plaklarda da olma ihtimalini akılda tutmak gerekir. Sonuç olarak zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere (kan pulsasyonu gibi) karşı direncini kaybetmiş hale gelir. Fibröz başlık hasarlanması ile subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşarak trombüs oluşumu başlatır (91). Endotel hasarıyla başlayan trombosit adhezyonu, agregasyonu, ve aktivasyonu ile devam eden bu süreç, yırtığın derecesi ve bu sırada kanın hiperkoagülabilesi gibi faktörlere de bağlı olarak sessiz bir klinik ile seyredebileceği gibi unstabil angina pectoris (USAP), AMI veya ani ölümle de kendini gösterebilir. Plak rüptürü ile oluşan AKS'lerin ciddiyeti oluşan trombüsün miktarı ile yakından ilişkilidir. Trombüsün en önemli belirleyicileri; damar duvarındaki hasarın ciddiyeti, plak içindeki doku faktörü ile diğer trombojenik materyal, kanın hiperkoagülabilesi ve vazospazm gibi hemodinamik faktörlerin karşılıklı etkileşimi olarak sayılabilir. Kararsız aterom plağının medya tabakasına kadar uzanan derin yırtılmalarıyla klinik olarak MI ortaya çıkarken yüzeysel plak hasarında ise USAP oluşur (92).

2.3 CRP

İnflamatuvar durumlar sırasında serum konsantrasyonları en az %25 artan veya azalan proteinler akut faz proteinleri olarak tanımlanırlar. Bu proteinler, pozitif veya negatif akut faz reaktanı olarak isimlendirilirler (93). “Pentraxin” ailesine mensup olan CRP non-kovalent bağ ile bağlıdır ve “akut faz proteini”dir. CRP'nin molekül yapısı her biri merkezi bir gözenegin

çevresinde simetrik olarak düzenlenmiş yaklaşık 23 kD molekül ağırlığına sahip, beş özdeş, kovalent olmayan bir şekilde birbiriyle ilişkili alt birimlerden oluşturmaktadır. CRP molekülünün yapısal düzeni, diğer akut faz proteinleri ile benzerlik göstermektedir (94). CRP'nin dikkat çeken biyolojik özellikleri arasında; akut faz cevabında 24-48 saat içerisinde binlerce kat artabilmesi, çok hızlı bir şekilde eski seviyelerine geri dönebilmesi, diüurnal varyasyon göstermemesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi sayılabilir (95). Ayrıca CRP pro-enflamatuar etkileri olduğu gibi anti-enflamatuar etkilere sahiptir. CRP bir enfeksiyon veya inflamasyon belirteci olması gibi özelliklerinin yanında çok geniş biyolojik özelliklere ve işleve sahiptir. CRP 'nin biyolojik özellikleri bağlanma kapasitesi farklılığından kaynaklanmaktadır (96).

CRP'nin önemli olan bir fonksiyonu ise fosfokolini bağlama yeteneğidir ki bu sayede fosfokolin içeren yabancı patojenlerin ve ek olarak fosfolipid bileşenlerinin tanınmasına olanak sağlar. CRP'nin patojenlerin ve hedeflenen hücrelerin eliminasyonunu kompleman sistemini aktive etme yeteneği ve Fc reseptörleri aracılığıyla fagositik hücrelere bağlanabilmesi ve bu sayede hem humoral hem de hücrel efektör inflamasyon sistemleri ile etkileşerek başlattığı düşünülür. CRP molekülü birçok mikroorganizmanın kapsüler polisakkaridi ve çoğu biyolojik zarın yapısal bileşeni olan fosfokolin (PCh) ile kalsiyum aracılı bağlanma yeteneğine haizdir (97). Kalsiyum aracılı bağlanma ile birlikte "CRP-Ca-PCh" kompleksi oluşur. Ligand bağlı CRP kompleksinin C1q üzerinden tanınması ile C3 konvertaz oluşumu tetiklenir ve bu sayede klasik kompleman yolu aktive olur. Kompleman sisteminin aktivasyonu; enflamatuar sitokinlerin ve doku faktörünün monositlerde indüksiyonu ve interlökin-6 (IL-6) reseptörünün aktive olması CRP'nin proenflamatuar etkileridir (5). CRP klasik kompleman yolunun aktivasyonu ile PCh içeren mikroorganizmaların, ölü ve hasarlı konak hücrelerinin fagositozuna neden olur (98). CRP doğal konak savunmasının ilk hattını; patojenleri algılaması, onların klasik kompleman yolu ve fagositik hücreler ile etkisiz hale getirilmesini sağlaması ile oluşturur (99). CRP, nekrotik ve apoptotik doku hücrelerinin temizleyerek hasarlı dokunun işlev ve yapısının onarımına katkı sağlamaktadır.

Nitekim, bağışıklığın diğer elemanları gibi faydalı etkilerinin yanı sıra zararlı etkileri de vardır. İşte bu sebeple CRP, son dönemlerde aterogenez ve MI'da doku hasarı ile sıkça ilişkilendirildiği görülmektedir (100). Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve AMI gibi doku hasarı gelişen birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanlarının artış gösterdiği gibi CRP'nin de düzeyi artış göstermektedir. İnflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra CRP düzeyi yükselişine başlar ve 24-48 saat sonrasında en yüksek değerine ulaşır. CRP

normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükseliş gösterebilir ve yükselen CRP düzeyin inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değişmesi nedeniyle inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içinde normal düzeyine döner. CRP metabolizmasında yaşanan bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve doku tamiri ile ilişkilendirilmektedir. Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda çabuk, güvenilir ve kolaylıkla nefelometrik yöntemle ölçülebilir. Göze çarpan bu özelliği ile hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına nazaran CRP'nin üstünlüğü vardır. CRP literatürde vurgulandığı gibi diğer akut faz reaktanlarına göre çok daha az faktörden etkilenmektedir (101). Günümüzde aterosklerozun damarsal bir inflamasyon olduğu görüşü, yaygın olarak kabul görmektedir. Ayrıca CRP'nin kardiyometabolik hastalıkların patogenezinde önemli bir yer tuttuğunu gösteren çalışmalarda artış göstermektedir. Aterosklerotik damarlarda bulunması, normal damarlarda bulunmaması, CRP'nin yalnızca basit bir inflamasyon belirteci değil de aynı zamanda plak oluşumu, plak olgunlaşması ve yırtılması gibi aterosklerozun tüm basamaklarında aktif bir rol aldığını gösteren önemli kanıtlardır (102). Ateroskleroz ve iskemik miyokardium için farklı ligandlar öne sürülmektedir. Aterosklerozda lipoproteinler ligand olarak gösterilirken iskemik miyokardiumdan fosfolipaz A2 ile açığa çıkan lizofosfolipidler ileri sürülmektedir. CRP liganda bağlanarak klasik yolu aktive eder ve bu yolla inflamasyonun güçlenmesine yol açar miyokardiumdaki doku hasarına katkıda bulunur. Bununla birlikte glomerüloskleroz, aterosklerozun böbreklerde ortaya çıkan bir özdeşi olarak düşünülmektedir. Bu düşünceden hareketle yapılan çalışmalarda CRP ile renal fonksiyonlarda azalma ve erken dönem böbrek hastalığı arasında ilişki olduğu gösterme çabası artmıştır (103). Ayrıca büyük ölçekli statin tedavisi araştırmalarında; statinlerin kolesterol düzeyine etkilerinin yanında CRP düzeyini de düşürdüğü belirtilmiştir. Çalışmalarda statin tedavisindeki CRP düşüşünün LDL düşüşünden bağımsız olduğu başka mekanizmalardan kaynaklandığı öne sürülmektedir (104).

CRP ölçümü için hem açlıkta hem de tokluk durumunda örnek alınabileceği açıklanmıştır. Ancak tokluk durumunda serumdaki türbidite, nefelometrik ve türbidimetrik yöntemlerin etkilenebileceği olasılığı nedeniyle açlık durumunda alınmasının daha uygun olabileceği belirtilmiştir (105). Klinik olarak zararsız olan veya normal CRP düzeyleri bilinmemektedir 21.000'den fazla bireyin Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Araştırması tarafından Amerika Birleşik Devletlerinde yürütülen araştırmasından elde edilen veriler, CRP düzeylerinin yaş, cinsiyet ve ırkla değiştiğini, artan yaşla, kadın cinsiyetiyle ve Afrika'da biraz daha yüksek seviyelerde olabileceği bilgisini ortaya çıkardı (106). Hatta CRP

düzeylerinin mevsimsel olarak değişkenlik gösterebildiği, kış mevsiminde yaz mevsimine göre daha yüksek seviyelerde olduğu da bildirilmiştir (107). Bireylerarası ve birey-içi değişkenlik açısından ele alınan bir çalışmada bu değerler sırasıyla %76 ve %63 olarak bulunmuştur (108). CRP seviyelerini göstermeksizin kullanılan birimlerde de farklılıklar mevcuttur. Bir takım laboratuvarlar CRP konsantrasyonlarının mg/L olarak rapor ederken diğerleri mg/dl olarak rapor ederler. Ancak standart CRP tetkikleri, mg/dl veya mg/L birimleri cinsinden rapor edilebilirken, genellikle “yüksek hassasiyetli CRP” (hs-CRP) olarak adlandırılan, oldukça hassas bir tahlil kullanan tayinler, rutin olarak mg/L birim cinsinden rapor edilir (109). Örnek tiplerinden serum ve plazma kullanılabilir fakat serum ve plazma arasında bazı uyumsuz durumlar olduğu farklı durumlar olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bir çalışmada; EDTA(etilen diamin tetra-asetik asit) ve sitratın seruma göre sırasıyla %12 ve %16 oranında daha düşük CRP sonucu ortaya çıkardığını göstermişlerdir. Ancak Amerikan kalp derneği (AHA) raporunda serum-plazma, Heparin-EDTA arasında bir fark olmadığı gösterilirken bu durumun açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışılması planlanan örneklerin -20 C’nin altında dondurularak saklanması gerekmektedir (110). CRP sonuçlarının farklı görülmesi kullanılan yöntemlerden kaynaklanabilir. Pratikte kullanılan mevcut yöntemler üç grupta incelenebilir; Konvansiyonel CRP, hs-CRP ve kardiyak CRP (111). Klasik olarak enfeksiyon hastalıkları, doku hastalıkları, doku hasarı ve inflamatuvar hastalıkların izlenmesinde kullanılan konvansiyonel CRP’nin; saptama sınırı >3-5 mg/L olarak belirlenmiştir (112).

Hs-CRP ise ise sağlıklı kişilerdeki inflamasyonu gösterebilen ve KAH riskinin gösterilmesinde kullanılabilen saptama sınırı < 1 mg/L olan, duyarlılığı yüksek olan yöntemler olarak karşımıza çıkar (111). Kardiyak CRP ise duyarlılığı hs-CRP gibi olan fakat klinik çalışmalar ile kardiyak risk sınıflamasında kullanılabileceği onaylanmış yöntemlerdir (113). CRP’nin inflamatuvar etkisi olduğu gibi antiinflamatuvar etkisi de vardır. Ancak hangi etkinin daha baskın olduğu bilinmemektedir. CRP’nin inflamatuvar etkileri arasında makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırması, IL-6 reseptörünün ve doku faktörünün salgılanmasını artırması sayılabilir. Sayılan bu etkiler sebebiyle CRP’nin doku hasarını arttırabileceği düşünülmektedir (114). CRP’nin antiinflamatuvar etkisi de mevcuttur ve bu etkisini asıl olarak nötrofillerin damar duvarına adezyonunu azaltıp, inflamasyon bölgesine geçişini azaltarak yapar. CRP hücrelerin apoptozunda da rol alarak antiinflamatuvar etki gösterir. Yapılan çalışmalarda CRP eksikliğinin apoptozisde bozukluğa yol açarak otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği de ileri sürülmüştür (115).

2.4 Albumin

Plazmada en çok bulunan protein albumindir. Albumin sağlıklı insanlarda plazmada 3.5 gr/dl ile 5 mg/dl arasında bulunurken plazmadaki toplam protein içeriğinin yarısını oluşturur. Human Albumin, molekül ağırlığı 66.5 kDA olan küçük küresel şekilli bir proteindir. A ve B olmak üzere 2 ayrı alt gruptan ve 585 aminoasidden oluşmaktadır. Karaciğerdeki hepatositler tarafından sentez edilir ve günlük olarak yaklaşık 10 gram ile 15 gram oranında kan dolaşımına atılır. Karaciğerde çok az miktarda albumin depolanır ve albüminin büyük bölümü kan dolaşımına atılır. Serum albümini önemli bir modülatördür; plazma onkotik basıncı ve endojen ile eksojen (yani ilaçlar) ligandların taşıyıcısı olarak işlev görür. Serum albumin düzeyi standart laboratuvar testleri ile klinik tıpta ölçülebilir ve hastanın beslenme durumunu göstermek için son derece hassas bir göstergedir. Ayrıca belirtilmelidir ki albumin özellikle sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç duyan hastalarda özellikle hipovolemik şok veya büyük hacimli parasentez durumunda uygulanan kolloid bir sıvıdır. Serum albumin her ne kadar bir laboratuvar değeri olsa da, hastaların karaciğer fonksiyonlarına ve total vücut hemostazı için gerekli proteinleri ve faktörlerin sentez edilme yeteneği hakkında klinisyene fikir verir. Albumin sentezi karaciğerde gerçekleşir, daha sonra depolanamayan bölümü kan dolaşımına atılır. Albumin kan dolaşımında interstisyel boşluk ve diğer vücut sıvılarında da bulunabilir. Serum albuminin büyük konsantrasyonlarda diğer sıvılarda görülmesi halinde mesela asit veya idrarda, genellikle altta yatan patolojinin bir göstergesidir. İnsan albumini plazma onkotik basıncının en önemli modülatörüdür. Serum albumin ile taşınan bu ligandlar endojen ligandlar için; bilirubin, iyonlar, yağ asitleri, gibi sayılabilirken eksojen olarakta ilaçlar gibi ligandlar sayılabilir. Albumin ile taşınan ilaçlar olarak metadon, propranolol, tiyopental, furosemid, varfarin, metotraksat, alfentanil ve diğerleri sayılabilir. Şiddetli karaciğer hastalığı, hipoalbuminemiye sebep olabilir bu durum dolayısıyla eksojen ilaçların daha az kullanılabilir bağlayıcı bölge kalmasıyla sonuçlanır. Serum albumin konsantrasyonu 2.5 g/dl altında olması halinde bağlanmamış eksojen ilaç miktarı fazla ise ilaç duyarlılığı ortaya çıkabilmektedir (116). Albumin karaciğerden üretimi sonrası dolaşıma girdikten sonra yaklaşık %60 oranında interstisyel boşluğa geçerken geri kalan %40'lık bölüm dolaşımda kalır. Dolaşımı terk eden proteinin çoğunluğu daha sonra lenfatik sistem yoluyla dolaşıma döndürülür. Albumin için dolaşım yarılanma ömrü 16 saat olarak söylenebilir. Ozmotik etkisi bulunan albuminin bu etkisinin büyük bölümü molekül ağırlığının büyük olmasına atfedilirken, geri kalanının negatif yüklü olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir (6).

Dehidratasyon, şok, hemokonsantrasyon, intravenöz olarak konsantre albuminin aşırı miktarda uygulanması gibi durumlarda albumin seviyesi artarken malabsorbsiyon, hipergamaglobülünemi, akut veya kronik glomerulonefrit, malnütrisyon, aminoasit eksikliği, karaciğer sirozu, malign hastalıklar, alkol, sepsisler, cerrahi , travma sonrası, yanıklar, nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropatiler, kronik enfeksiyon gibi durumlarda albumin seviyesi azalmaktadır (117).

Bir hastanın beslenme durumunu değerlendirmek için kullanılan birçok laboratuvar ölçümünden biri de albumindir. Diğer laboratuvar ölçümleri ise prealbumin, transferrin ve retinol bağlayıcı proteindir. Ancak bu laboratuvar ölçümlerinin hiçbirisi tek başına yeterli olmaz ve hastanın fizik muayene bulguları ile birleştirilerek kullanılmalıdır. Malabsorbsiyonlu hastaların teşhisi ve izlenmesi içinde albumin ölçümü yararlıdır. Ancak serum albumin değerlerinin kronik karaciğer hastalığı durumlarında normal, normal karaciğer fonksiyonlarında anormal olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca hipoalbuminemi, azalmış albumin üretimini veya serbest sıvıya göre konsantrasyondaki azalmasını göstermektedir. Peritonda veya asitte sıvı birikimi olan hastaların teşhis çalışmalarında albumin ek bir fayda göstermektedir. Bir hastada KKY, karaciğer yetmezliği ve malignite gibi çok çeşitli nedenlerle asit birikimi görülebilir. Bir klinisyen parasentez işlemi yaparak; asit sıvısını boşaltmayı ve bu sıvıdaki albumini, serum albumin seviyeleri ile karşılaştırmayı ve bir Serum Asid Albumin Gradiyenti (SAAG) hesaplamayı amaçlıyor olabilir (118).

2.5 CRP/Albumin Oranı

CRP ve Albumin, ayrı ayrı serumda enflamasyon göstergesi olarak kritik hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. CRP karaciğer tarafından sentezlenen pozitif bir akut faz reaktanıdır ve kandaki seviyesi enflamasyon ve enfeksiyona cevap olarak saatler içinde artar. CRP yarı ömrünün kısa olması, kolay ölçümü ve hastalığın prognozu ile yakın ilişkisi nedeniyle enfeksiyon ve inflamasyon kliniği takibinde sıkça kullanılmaktadır. İnflamatuar vakalarda tanı konulması, tedavi takibi ve mortalitenin tahmini için özellikle kullanılabilir. Bununla birlikte Albumin ise karaciğer tarafından sentezlenmekte olan negatif bir akut faz reaktanıdır ve enflamasyon sırasında kandaki seviyesi azaldığı bilinmektedir. Yapılmış daha önceki çalışmalarda Albuminin inflamasyon şiddeti, hastalık prognozu ve mortalite ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bu durumun nedeniyse inflamasyon ile malnütrisyon arasındaki yakın ilişkidir. CAO ise inflamasyonun şiddeti ve mortalitesiyle ilişkili olan inflamasyona dayalı yeni bir prognostik skordur. Ancak incelendiğinde literatürde bu

belirtecin hastalık prognozu ve mortalite ile ilişkisini araştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. 192 akut pankreatit hastası üzerinde yapılan, Kaplan ve arkadaşlarının çalışmasında; CAO'nun akut pankreatitli hastalar için genel sağ kalımın bağımsız bir belirleyici olarak ucuz, tekrarlanabilir, non-invaziv sistemik inflamasyona dayalı bir marker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Diğer prognostik skorlar ve laboratuvar parametreleri gibi CAO'nun da akut pankreatit kliniği olan hastalarda prognoz tahmini için kullanılabileceği gösterilmiştir (119). İnflamatuvar hastalığın derecesinin ve aktivitesinin daha fazla olduğu düşünüldüğünde kullanılması için kurulmuş bir puanlama sistemi olarak CAO karşımıza çıkmaktadır. Son dönemlerde romatoid artrit hastalarında hastalık aktivitesini izlemek için (120) ve Crohn hastalığında inflamasyon aktivitesi derecesinin bir göstergesi olarak CAO'nun kullanılabileceği saptanmıştır (121). Yine Serengeç ve arkadaşlarının Takayasu arteritli hastalarda CAO ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemek için 32 Takayasu arteritli ve 32 sağlıklı kontrol grubunu içeren retrospektif çalışmasında; CRP ve CAO ile hastalık aktivitesinin pozitif korelasyon gösterirken Albuminin ise hastalık aktivitesi ile negatif korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Sonuç olarak Takayasu arteritinde CAO ile hastalık aktivitesi en yüksek korelasyona sahip olduğu görülmüştür (122). Ve yine hepatosellüler karsinomlu hastalar üzerinde CAO'nun hepatosellüler karsinomlu hastalarda modifiye *Glasgow Prognostic Score*'dan (GPS) daha yararlı olduğu Kinoshita ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (123). Kota Arima ve arkadaşlarının yaptığı 142 pankreas duktal adenokarsinom hastasının alındığı çalışmada; CAO'nun postoperatif 14. günde görüldüğü takdirde cerrahi invazyon ve prognozun yararlı bir prediktif belirteci olduğu belirtilmiştir (124).

Yine Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı 269 karotis anjiyografisi yapılan karotis arter stenozu olan hastaların 1.grup (<%70 darlık) ve 2. grup (>%70 darlık) olarak iki gruba ayrılarak CAO karşılaştırıldığında CAO 2.grup'da daha yüksek bulunmuş ve CAO'nun karotis arter stenozu için bağımsız bir risk faktörü ve karotis arter hastalığının ciddiyetinde potansiyel bir indeks kabul edilebileceği gösterilmiştir (125).

2.6 KİMK ve Klinik Uygulamalar

Ateroskleroz tüm arteriyel ağacın etkilendiği, çocukluktan itibaren başlangıç gösteren ve yıllar içinde hastaların çoğunluğunda klinik olarak sinsi bir süreçtir. Aterosklerozun kendini belli etmesi; aterosklerotik sürecin koroner damarlarda akımı kısıtladığında miyokardiyal iskemi bulguları ortaya çıkmasıyla klinik oluşturur. Bununla birlikte bir yönü ise birçok hastanın hastalığın belirsiz olması, non-stenotik plakların akut rüptürü veya erozyonu sonrası

gelişen ani kardiyak ölüm veya miyokardiyal enfarktüse ilerlemesidir (126, 127). Bu bilgilere dayanarak aterosklerozun erken evrede yakalanmasıyla aterosklerozdan etkilenen bireylerde hastalığın modifikasyon stratejileri ile yönlendirilmesinin önemli olduğu söylenebilir. Yüksek çözünürlüklü ultrason teknikleri ile erken aterosklerotik değişimlerin tespit edilmesi amacıyla son yıllarda gelişme kaydedilmiştir. Aterosklerozun erken bir manifestasyonu olarak ana karotis arter İMK, ultrason görüntüleme ile kolaylıkla ölçülebilmektedir. Hastaların klinik riskinin yapılandırılmasında İMK klinik pratikte değerlidir. Yüksek çözünürlüklü ultrason görüntülenmesiyle beraber İMK değerlendirilmesi, aterosklerozun varlığını tespit etme ve gelişimini değerlendirmede önemli bir tetkik haline gelmiştir. İntima kan ile doğrudan teması bulunan endotel hücrelerini içerir ve arteriyel duvarın en iç tabakasıdır. Arteriyel duvarın kalınlığının büyük bir bölümünü oluşturan media tabakası düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Çoğunlukla kollojenden meydana gelen adventisya tabakası ise en dış tabakadır. Ultrason ile görüntülenmede intima ve media tabakası yetersiz aksiyel çözünürlük sebebiyle ayırt edilememektedir bu yüzden intima-media kompleksi intima-luminal ve media-adventisyal yüzlerde çift çizgi olarak tanımlanabilmektedir. Tanımlanmış bir yöntem ile yapılan karotis İMK ölçümleri histopatolojik spesmenler ile karşılaştırılarak geçerlilik kazanmıştır (128). Karotis arterin ultrasonografik morfolojik sınıflandırması **Tablo 2.6'**da gösterilmiştir.

Tablo 2.6 Arteriyel Ultrasonografik Morfoloji Sınıflandırması

Evre	Morfoloji	Açıklama
I	<i>Normal</i>	Üç ultrasonografik tabaka (intima-media, 2 adventisya ve periadventisya) tam olarak ayırt edilebiliyor. En az 3 cm'lik bölgede lümen-intima sınırında bozulma yok.
II	<i>İntima-media granüslasyonu</i>	İntima-media bölgesinde 4granüler ekojenite ve/veya artmış intima-media kalınlığı (>1 mm).
III	<i>Hemodinamik bozukluk yaratmayan plak</i>	Lokelize duvar kalınlaşması ve tüm ultrasonik tabakalarda yoğunluk artışı. Intima-media kalınlığı >2 mm.
IV	<i>Stenotik plak</i>	Grup III gibi, fakat duplex taramada hemodinamik 8 bozukluk yaratan plak, stenoz >50%.
Hesaplanan skor tek bir artere aittir. Hastanın toplam skoru, 4 arterin toplam skoruna aittir.		

2.6.1 KİMK Ölçüm Metodu

Yüzeyel yerleşimli olmaları, görüntülenmelerinin kolay olması, büyük olmaları ve hareketsiz olmaları nedeniyle karotis arterler en sık kullanılan damarlardır (129). KİMK ölçümünün genel prensipleri ile B-mod ultrason çalışmaları arasında benzerlik görülmektedir.

Ana karotis arter (CCA), karotis bifurkasyonu veya internal karotis arterden İMK ölçümü yapılabilir. CCA'dan yapılan İMK ölçümlerinin tekrar edilebilirliğinin diğer alanlardan daha fazla olmasının nedeni CCA'nın tübüler bir yapıda olması ve ultrason dalgalarına perpendiküler olmasıdır ki hem yakın hem de uzak duvar B-mod taramalarında görülebilir. Uzak duvar karotis İMK ölçümü ile arteriyel duvarın daha iyi yansıdığı yapılan çalışmalarda histopatolojik örnekler ile karşılaştırılarak gösterilmiştir (128). Aksiyel çözünürlüğe ve ölçüm yapılan aygıtın özelliklerinden kaynaklanan değişim nedeniyle yakın duvar İMK'sının tekrarlanması zordur ölçüm kesinliği azdır. Gelecekte intimal sınırları gösterebilen kontrast ultrason ajanları aracılığıyla yakın duvar ölçümlerinin tekrarlanabilirliği, ölçüm kesinliği artabilir (130). İMK değerlerinin kantitatif ölçümleri için iki yöntem vardır. Bu yöntemler ortalama İMK ve maksimum İMK ölçümleridir.

Karotis arterlerin tek ve çoklu segmentlerinden, yakın ve uzak duvarlarından, sağ ve sol taraflarından alınan ölçümlerinin ortalaması ortalama İMK olarak değerlendirilirken, karotis arter segmentleri arasındaki en yüksek İMK değeri ise maksimum İMK değeri olarak ifade edilmektedir. Çoklu ve tekil karotis arter segmentleri birçok gözlemsel çalışmada izlenmiştir. “Elektrokardiyografik gating” kardiyak döngüde parametrelerin sürekli değişiminden dolayı İMK ve lümen çapının ölçümünde kritik öneme sahiptir. Lümen çapının genişlediği ve longitudinal gerilmeye bağlı İMK'nın incilmesi sistol süresince devam etmektedir. Bu yüzden klinik çalışmalarda İMK değerlerinin zaman ile değişimi için ölçüm tekniklerinin standardize edilmesi önemlidir. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerisi, karotis İMK ölçümlerinin diyastol sonunda yapılmasıdır. İMK değerlendirmeleri erken çalışmalarda kan-intima ve media-adventisya yüzlerinin kenarları tespit edilerek yapılmıştır. Bilgisayar tabanlı otomatize kenar tespit yöntemi ise son yıllarda kullanılmaktadır. Bu yöntemde ise ultrason ara yüzleri piksel yoğunluğu ile değerlendirilmesinin yanında çoklu gradiyenti tabanlı algoritma kullanılarak intima-media kompleksinin kalınlığı daha hassas ölçülerek değerlendirilebilmektedir. Bu tekniğin kullanılması sayesinde operatör bağımlılığı azalmakla birlikte İMK değerlerinin yanılma payı 0.01 mm'ye kadar düşmektedir. Ultrason ile değerlendirmenin tekrar edilebilirliği bu avantajlar sayesinde mümkün olmaktadır. Bununla birlikte karotis İMK ölçümlerinin tekrarlanabilir olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (131). Bu çalışmaların değerlendirildiği bir gözden geçirme çalışmasında, seçilen çalışmalardaki değişkenler ortalama 0.026 mm standart sapma gösterirken hata yüzdesi %5.9 olarak görülmüştür. Ortalama yerine maksimum İMK ölçümü değerlendirilmesi yapılması halinde ve ölçümler ICA ve ampul yerine CCA'dan alındığında çeşitlilik daha azdır. Son dönemlerde

kullanımı artan otomatize kenar takip yöntemi kullanıldığında ise elde yapılan ölçümlere göre çeşitlilik daha azdır (132). Gözlemsel çalışmalarda yapılan KİMK ölçüm metodları aşağıda **Tablo 2.7** 'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7 Gözlemsel çalışmalarda yapılan karotis intima kalınlığının metodolojileri

Çalışma	Arter Segmentleri	İMK tanımı
<i>KHID(133)</i>	CCA	Maks İMK, yakın ve uzak duvar
<i>ARIC(134)</i>	CCA, ICA ,Ampulla,kombine	Ortalama İMK,Uzak duvar
<i>Rotterdam(135)</i>	CCA	Ortalama İMK,Yakın ve uzak duvar
<i>CHS(12)</i>	CCA, ICA, kombine	Maks İMK, Yakın ve uzak duvar
<i>CAPS(136)</i>	CCA, Ampulla, ICA	Ortalama İMK, Uzak duvar
<i>MESA(137)</i>	CCA, ICA	Maks İMK, yakın ve uzak duvar

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study, CAPS:Cross-Cultural Activity Participation Study
CCA: common carotid arter CHS: Cardiovascular Health Study, ICA: İnternal Carotid Arter İMK: İntima-Media Kalınlığı, KHID: Karachi Institute of Heart Diseases, Mesa: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

2.6.2 Normal KİMK Değerleri

Genel sağlıklı nüfustaki dağılımına göre normal KİMK değerleri tanımlanmış, yaş ve cinsiyete özel olarak sınıflandırılmıştır (12, 134). Rotterdam ve *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC), Kardiyovasküler sağlık gibi birçok erken çalışmalarda elde edilen farklı metodolojiler kullanılarak sağlanmıştır. ARIC çalışmasında elde edilen verilerde ortalama İMK (sağ ve sol CCA, ampul ve İCA) değerinin 1 mm üzerinde olması durumunun artmış KAH riski ile ilişkisi gözlenmiştir (134). ARIC harici yapılan diğer çalışmalarda ise normal karotis İMK aralığının 0.5 mm ile 1.2 mm arasında olduğu belirlenmiş ve karotis İMK'nın 1.2 mm üzerinde olması halinde plakların varlığı gösterilmiştir (138). KİMK'in devamlı değişmesi sebebiyle tek bir eşik değerinin uygun olmayacağını öngören araştırmacılar ise yaptıkları Mannheim KİMK Konsensüs çalışmasında plak, arter lümenin 0.5 mm kadar içeri girmesi veya çevre İMK değerinin %50'sine tekabül etmesi veya 1.5 mm üzeri kalınlığı olan fokal bir yapısı olması olarak tanımlanmıştır (139). İMK değerlendirmesi Mannheim konsensüsünde; CCA'nın uzak duvarından, ICA'nın çıkış noktasından veya karotis ampul kısmından ölçülerek yapılması önerilmektedir. CCA'dan elde edilen İMK için yapılan bir gözden geçirme çalışmasında ise normal aralığın sağlıklı orta-yaşlı yetişkinlerde 0.6-0.7 olduğu gösterilmiştir. Karotis İMK için normalin üst limiti hakkında kesin bir veri yoktur, veriler

çelişkilidir ancak sıklıkla karotis İMK dağılımında 75 persentil ve üzerinde olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin artış gösterdiği izlenmiştir (139).

2.6.3 KİMK'in Belirleyicileri ve Anatomik Dağılımı

Bütün klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda yaş ve cinsiyetin karotis İMK'nın majör belirleyicisi olarak görülmüştür. ARIC çalışmasında her yaş grubu incelendiğinde her arteriyel segmentte kadın ve erkek cinsiyet karşılaştırıldığında erkeklerin kadınlara oranla daha fazla karotis İMK'sı olduğu ve her iki cinsiyette de yaş ile karotis İMK arttığı görülmüştür. CCA'da yapılan ölçümlerle İMK'nın progresyon hızı yaklaşık olarak 0.01 mm/yıl olarak bulunmuş ve her iki cinsiyet grubunda bu hızın benzer değerlerde olduğu izlenmiştir (134). Karotis ampulla ve ICA bölümlerinde yapılan ölçümlerinde ise aterosklerotik plak gelişiminin 0.015 ila 0.020 mm/yıl arasında değişmekte ve CCA ölçümleri ile karşılaştırıldığında bu arteriyel lokasyonlarda görülen aterosklerotik plak formasyonunun sıklığını açıklamaktadır. Yapılmış vaka-kontrol çalışmalarında ise HT'li hastaların normotansiflere göre İMK'larının daha kalın olduğu izlenmiştir (140, 141). Yapılan kesitsel çalışmalarda ise karotis İMK artışı ile sistolik KB artışı arasında paralellik görüldüğü ve bulguları desteklediği izlenmektedir (141, 142). Yapılan çalışmalarda karotis İMK ile diyastolik kan basıncı arasında ki korelasyon kesin olarak gösterilememiştir. Tip 2 DM hastalarının değerlendirildiği 24 çalışma ile yapılan bir meta-analizde; DM'si olan hastaların olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında KİMK değerlerinin %13 oranının arttığı görülmüştür (143). Glukoz intoleransında da KİMK değerleri artmakla beraber görülen bu artış aşikar DM ile karşılaştırıldığında daha düşük seviyededir. Yapılan ateroskleroz ve insülin direnci çalışmasında ise (144) ; bilinen KAH'lı olan DM olmayan hastalar ile bilinen KAH olmayan DM'li hastaların benzer İMK değerleri olduğu görülmüştür. İMK progresyonunun DM'li hastalarda DM olmayanlar ile karşılaştırıldığında bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesine rağmen %25 oranında fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Sigara içimi ve ailesel hiperkolesteroleminin de karotis İMK ile ilişkili olduğu da izlenmiştir(145). İMK değerlerinin 2 yıllık periyotta progresyonunun yüksek LDL seviyesi ile ilişkili bulunduğu Kuoppio İskemik Kalp Hastalığı verilerinde görülmüştür (130).

2.6.4 KAH ve KİMK Arasındaki İlişki

Miyokardiyal iskemiyi tespit eden görüntüleme teknikleri ile KİMK arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar kısıtlıdır. Koroner anjiyografi yapılan semptomatik hastaların incelendiği bir çalışmada, hastaların %74'ünde pozitif egzersiz veya farmakolojik stres test bulguları izlenmiş ve ileri derece koroner arter stenozu olan hastaların KİMK değerlerinin 75 persentilin

üzerinde olduğu ifade edilmiştir. Çalışma yapılan bu hasta grubunun %44'ünde aşikar KAH gelişmediği saptanmıştır (146). Asemptomatik DM'li hastalarda ise yüksek karotis İMK değerlerinin, radyonükleotid perfüzyon görüntüleme ile iskemi görüntülemesini yüksek oranda gösterme açısından prediktif olduğu görülmüştür (147). Koroner kalsiyum skoru ve karotis İMK arasında kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesine rağmen yüksek oranda korelasyon bulunduğu Muscatine ve Rotterdam Koroner Kalsifikasyon çalışmasında gösterilmiştir (148). Literatürde bulunan bir diğer koroner anjiyografik çalışmada ise %50 üzeri luminal darlık yaratan koroner arter stenozu ile karotis İMK arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki verilere bakıldığında 1.15 mm ve üzeri ortalama İMK'ya sahip olan hastalarda aşikar KAH olasılığı %94 olarak tespit edilmiştir (149).

İntravasküler ultrason aracılığı ile koroner arterlerin incelendiği bir çalışmada karotis İMK ile koroner İMK değerleri arasında kayda değer bir korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada korelasyon katsayıları ise 0.49 ile 0.55 arasında değişmektedir. Ortalama karotis İMK'sı 1 mm üzerinde olan hastaların ciddi koroner arter stenozu olma oranının 7 kat arttığı görülmüştür. Bu çalışmada kritik darlığın tanımlaması minimal lümen alanının 4 mm² ve altı olmasıdır (150). Başka bir çalışmada ise maksimum ve ortalama İMK değerlerinin, kantitatif koroner anjiyografi ile saptanan koroner damar tıkanıklığının ağırlığı ve ateromların yaygınlığı ile kayda değer ilişki içinde olduğu izlenmiştir (151). KİMK segment düzeyinde karşılaştırıldığında proksimal segmentlerin prediktiflik değeri distal ve orta segmentlerden daha düşüktür. Karotis ve femoral arterlerden elde edilen yüksek İMK değerlerinin anjiyografik olarak ortaya konan KAH ile korelasyon gösterdiğini ve çoklu damar hastalığını göstermedeki prediktif değeri olduğunu Lekakis ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada göstermişlerdir (152). Akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye yatırılan, anjiyografik olarak kompleks koroner plakları olan hastalar ile soliter plağı olan hastaları karşılaştıran Kato ve arkadaşları; kompleks koroner plakları olan hastaların karotis İMK değerinin soliter plağı olan hastalara göre kayda değer daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (153).

2.6.5 KİMK'in Kardiyovasküler Önemi

KİMK değerleri ve kardiyovasküler risk faktörlerine maruziyetin ilişkisi kesindir ve gelecek kardiyovasküler olayların gelişimi ile gelişimi ile ilişkisi de vardır. Kuoppio İskemik Kalp Hastalığı çalışması ilk olarak KİMK ile koroner olaylar arasındaki ilişkinin varlığının ortaya konulduğu çalışmadır ve her 0.1 mm İMK artışının MI oranının %11 arttığını gösterilmiştir. 1 mm üzerinde İMK değeri olması halinde ise 3 yıllık takipte MI riskinin 2 kat

arttığı gösterilmiştir (133). KİMK değeri en yüksek persentilde olan hastalarda MI prevelansı %5 bulunan ARIC çalışmasında her 0.19 mm İMK artışının miyokard enfarktüs veya ölümü %36 artırdığı gösterilmiştir (154). Ortalama karotis İMK'nın 1 mm ve üzeri olan erkeklerde koroner risk yaklaşık olarak 2 kat artmaktadır (134). Kardiyovasküler Sağlık çalışmasında en yüksek çeyrekteki karotis İMK ile en düşük çeyrekteki karotis İMK karşılaştırıldığında odds ratio semptomatik KAH için 2.8 olarak izlenmiştir (142). En yüksek çeyrekteki İMK'lı hastalar ile en düşük çeyrekteki İMK'lı hastalar bu 22 çalışmanın takip analizlerinde karşılaştırıldığında MI veya inme için düzeltilmiş rölatif risk oranı (RR) 3.8 olarak izlenmiştir (12). Rotterdam çalışması nüfus tabanlı bir kohort çalışmasıdır ve 55 yaş üzeri hastalarda artış gösteren KİMK değerlerinin gelecek kardiyovasküler olaylar için risk oluşturduğu saptanmıştır (141). Rotterdam çalışmasının ilerleyen takiplerinde ise karotis plaklarının varlığının ve KİMK ölçümlerinin MI öngörmede (kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesi ve ilaç kullanımına rağmen) güçlü prediktif değeri olduğu saptanmıştır (155). Yapılan bir meta-analizde yukarıda bahsedilen veriler ve 8 gözlemsel çalışmada toplamda 37.000 üzerinde hasta ile değerlendirme yapılmış ve 5.5 yıl süren takiplerde KİMK ölçümünün gelecek kardiyovasküler olayları öngörmede güçlü bir belirteç olduğu izlenmiştir (156). Bahsedilen meta-analizde yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş RR'de CCA İMK'daki her bir standart sapma için, MI artışı 1.26 ve inme artışı 1.32 olarak saptanmıştır. Yıllar içinde KİMK farkının 0.1 mm ve üzerinde artmasının gelecek MI riskini %10-15, inme riskini ise %13-18 artırdığı izlenmiştir. Çalışmaya dahil edilerek değerlendirilen hastaların birçoğu hiperkolesterolemi tanılı veya bilinen KAH tanılı ve sıkı kolesterol düşürücü tedavi alan hastalardır. Aşikar KAH'ı olan hastaların KİMK azalmasının kardiyovasküler olaylarda azalma sağladığı gözlenmiştir. Bahsedilen çalışmaya ek olarak *Cholesterol Lowering Atherosclerosis* çalışmasında uzun dönem takip sonrasında her yıl 0.03 mm karotis İMK artışının koroner olayları 3 kat artırdığı öngörülmüştür (51). Ortalama karotis ve femoral arterlerdeki 0.05 mm yıllık azalmanın mutlak kardiyak olay riskinin 2 yıllık takipte %10 düşürdüğü *In the Regression Growth Evaluation* Statin çalışmasında İMK'nın progresyonunda pravastasyonin etkisinin değerlendirilmesi sırasında gözlenmiştir. Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde KİMK'in ateroskleroz takibinde ve gelecek kardiyovasküler olayları öngörmede kullanılabilecek bir değer olabileceği söylenebilir. Gözlemsel çalışmalarda KİMK'in kardiyovasküler olaylar ve ölüm ile ilişkisi **Tablo 2.8**'de gösterilmiştir.

Tablo 2.8Gözlemsel çalışmalarda KİMK'in kardiyovasküler olaylar ve ölüm ile ilişkisi

Çalışma	İMK değerindeki artış	Takip Süresi (yıl)	Klinik sonlanım	RR(%95 CI)
KHID(133)	0,1 mm	3	AMI	1,11(1,06-1,16)
ARIC(134)	0,19 mm	4-7	AMI/koroner/ölüm	1,36(1,23-1,51)
CHS(12)	0,2 mm	6,2	AMI/İnme	1,46(1,33-1,60)
Rotterdam(135)	0,21 mm	7-10	AMI	1,56(1,12-2,18)
CAPS(136)	0,16 mm	4,2	AMI/İnme/Ölüm	1,16(1,05-1,27)

AMI: Akut miyokardiyal enfarktüs, ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study, CAPS: Cross-Cultural Activity Participation Study CHS: Cardiovascular Health Study, İMK:intima-media kalınlığı, KHID: Karachi Institute of Heart Diseases

2.6.6 KİMK'in Klinik Rolü

Kardiyovasküler risk skorları kullanılarak normal şartlar altında daha önce KVH'ı olmayan asemptomatik hastaların birincil korunmasında HT ve hiperkolesterolemi gibi modifiye edilebilen risk faktörlerinin tedavisinin uygunluğu değerlendirilmektedir. Framingham risk skoru (FRS), hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere sınıflandırır ve 10 yıl içindeki kardiyovasküler riski öngörebilen, üzerinde birçok çalışmanın yapıldığı uluslararası kabul görmüş bir skaladır. Ancak klinikte sıklıkla kullanılmasına rağmen, FRS'nin düşük ve orta risk grubundaki hastaları yeterince gösteremediği düşünülmektedir. AMI ile başvuran genç hastaların büyük kısmının aslında FRS'de düşük veya orta riskli görülmesi gibi beklenmeyen sonuçlar görülebilir. Bu duruma sebep olarak DM, obezite ve etnisite gibi temel risk faktörlerinin risk öngörme modellerinde yer bulamaması olabilir. Bu risk öngörme modellerinde yer almayan risk faktörlerinin hasta popülasyonundaki prevalansının gitgide artması da risk öngörme modellerinde var olan parametrelerin prediktif değeri üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. Bu bilgiler çerçevesinde SKAS'ın görüntülenmesinin kardiyovasküler risk değerlendirmesinde akılcı yeni bir basamak olması kaçınılmaz görünmektedir. Yapılan çalışmalarda KİMK değerinin bağımsız prediktif değerinin de hesaba katılması ve FRS, İMK ölçümlerini birleştirmeye odaklanılmıştır. Yapılan bir çalışmada düşük ve orta riskli sınıfta kategorize edilen dislipidemik hastaların değerlendirilmesinde FRS ve karotis İMK'nın kardiyovasküler çıkarım için bağımsız prediktörler olduğu görülmüştür (157). Karotis İMK'nın geleneksel risk faktörlerinin yanına eklendiğinde; erkeklerin koroner arter riskinin öngörülmesini geliştirdiği ARIC takip çalışmasında görülmüştür (158). Amerikan Kardiyoloji Derneği ve Kalp Derneği rehberleri, Mannheim karotis İMK konsensüsü

önerileriyle İMK ölçümleri orta kardiyovasküler hastalık riski taşıyan hastalarda ilave risk faktörlerinin varlığında yapılmaktadır. Bu risk faktörleri arasında birinci derece akrabalarda prematür KVVH varlığı, 60 yaş altı bireylerde şiddetli tek bir risk faktörünün olması ve bu hastaların kardiyovasküler farmakoterapi adayı olmaması ve iki veya daha çok KVVH'ı olan 60 yaş altı kadın olmak yer almaktadır (139, 159).

Yukarıda bahsedilen hastalarda eğer KİMK artış göstermişse (75 persentil üzerinde olması), sekonder korumada önerilen düzeyler hedeflenerek, bu hasta gruplarına agresif medikal tedavi başlanmalıdır (160). Karotis İMK'nın bir yılda 0.03 mm'nin altında ilerlediği epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir ve bu hız düşük olmasına rağmen kardiyovasküler olayların gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Kolesterol ilaçlarının kullanımı ve diğer risk faktörlerinin modifiye edilmesiyle bu progresyon yavaşlatılabilmektedir. Ancak hastalarda kısa aralıklar ile seri karotis İMK ölçümü yapılması zordur. Hastaların ölçümlerinin kısa bir süreçte değişimlerinin hastalığın ilerlemesini ne kadar yansıttığı bilinmediği için kısa aralıklı geri ölçümler klinikte öneri olarak yer bulmamaktadır (161).

3 GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif olarak planlanan çalışmamız Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi invaziv olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 14/01/2021 tarihli 0101 karar numarası ile onay almıştır. 15 Ocak 2021 ve 15 Ocak 2022 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve ilk defa hipertansiyon tanısı konulan 200 hasta çalışmaya alındı. Çalışma popülasyonu Helsinki bildirgesinin kriterlerine ve etik kurallarına riayet edilerek oluşturulmuştur. Çalışma hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapılmış olup yazılı onamları alındıktan sonra hastalar çalışmamıza dahil edilmişlerdir.

3.1 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Hastanın çalışmaya katılmak istememesi
- 18 yaş altındaki hastalar
- Sekonder HT tanısı konulan hastalar
- Bilinen HT dışı kardiyovasküler hastalığı olan hastalar
- Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalar
- Malignensi tanısı olan hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Antihipertansif ilaç kullanım öyküsü olanlar veya daha önce HT tanısı almış olanlar
- Diabetes Mellitus tanısı olan hastalar
- Bilinen romatolojik hastalığı olanlar

3.2 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Yeni tanı HT saptanması
- Hastanın çalışmaya katılmak istemesi
- Dışlama kriterlerinin olmaması

3.3 Kan Basıncı ve Vücut Kitle İndeksi Ölçümü

AKBÖ, evde KB veya ofis KB ölçümleri ile HT tanısı konulan tüm hastaların tıbbi öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı HT tanısı 2018 Avrupa HT kılavuzuna göre HT tanısı konuldu. Hastaların boy ve kilosu ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ) ($VKİ = \text{kilo (kg)} / [\text{boy (metre)}]^2$) hesaplandı.

3.4 Laboratuvar Değerlendirmesi

Rutin kan sayımı ve biyokimyasal değerlendirme içerisinde hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit, CRP, Albumin, Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST), Glukoz, LDL-kolesterol, HDL kolesterol, Trigliserid gibi parametreler çalışıldı. CAO ; CRP seviyesinin Albumin seviyesine bölünmesiyle elde edildi. CAO değeri kolay hesaplanması için 10 ile çarpılarak kullanıldı.

3.5 KİMK Ölçümü

Karotis arter B-Mod ultrason incelemeleri ve KİMK ölçümleri (Sonoscape S2, SonoScape Medical Corp.) vasküler prob ile yapıldı. Karotis arter görüntülemeleri hasta supin pozisyonda yatarken yapıldı. Sağ ve sol ana karotis arter, bifurkasyon ve internal karotis arter ilk 2 cm'si olmak üzere 4 farklı noktadan ölçüm yapıldı ve yalnızca arka duvarı değerlendirilerek KİMK ölçümü yapıldı. KİMK ölçümleri B-Mod inceleme ile damar lümeni ekojenitesi ile media-adventisya ekojenitesi arası olarak tanımlanan mesafeden uzunlamasına incelemede yapıldı. Ortalama KİMK her iki karotis arterden dörder kez yapılan ölçümlerin ortalamasından hesaplandı.

3.6 Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümü

Ekokardiyografik değerlendirme sol lateral dekübitis pozisyonunda yapıldı. Ölçümler transtorasik ekokardiyografi cihazı (Vivid S5, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) kullanılarak yapıldı. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK), viseral perikardiyum ile sağ ventrikül serbest duvar arasındaki görece ekojen olmayan boşluk olarak tanımlandı. Parasternal uzun eksen görüntüde, diyastol sonunda sağ ventrikül midventriküler serbest duvara ve aortik anulusa dik çizilen hat üzerinde sağ ventrikül ile viseral perikardiyum arasındaki boşluk ölçülerek EYDK elde edildi. EKG ile sistol ve diyastol ayrımı yapılarak 3 kalp döngüsü boyunca ölçümler tekrarlandı.

3.7 Gözlemciler Arası Değerlendirme

Gözlemciler arası değişkenliğin saptanması amacıyla çalışmaya dahil edilen random olarak seçilmiş 50 hastaya başka bir operatör tarafından bir hafta sonra KİMK ölçümü yapıldı. Yapılan ölçümlerin tekrar elde edilebilirliği istatistiksel olarak anlamlıydı (intraclass korelasyon katsayısı 0.923; $p < 0.001$).

3.8 İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, “*Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0*” (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY, USA) programı aracılığıyla analiz edilmiştir. Verilerin ROC analizi ise “*Medical Calculator (MedCalc) 20.216*” (MedCalc Software Ltd. MedCalc Statistics for Windows, Version 20.216, USA) programı aracılığıyla analiz edilmiştir. İstatistiksel değerlendirme için öncelikle parametrik değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Tablolarımızda normal dağılım gösteren değişkenler için tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapma olarak gösterilirken normal dağılım göstermeyenler için ise median ve çeyrekler arası aralık [inter quartile range (IQR)] olarak gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken normal dağılım gösteren veriler için Student’s *t* testi kullanılırken normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Ki-Kare testi kullanıldı. Ayrıca veriler korelasyon analizine ve lojistik regresyon testine tabi tutuldu. Normal dağılım gösteren parametrik veriler için korelasyon analizinde Pearson testi kullanılırken normal dağılım göstermeyen parametrik veriler için ise Spearman Korelasyon testi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilen veriler için lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizinde bağımsız değişken olarak tespit edilen veriler için ROC analizi kullanıldı. Elde edilen istatistiksel analizlerde p değerinin $< 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

Çalışmamıza alınan toplam 200 hastanın öncelikle sağ ve sol KİMK ölçüm ortalamalarının median değeri 0.75 mm olarak bulunmuştur. Median değeri 0.75 mm ve üzeri olan hastalar supramedian KİMK grubu olarak adlandırılırken, median değeri 0.75 mm'nin altında olan hastalar inframedian KİMK grubu olarak adlandırıldı. Supramedian KİMK grubunda 120 hasta (%60) varken inframedian KİMK grubunda ise 80 hasta (%40) vardı.

Supramedian KİMK grubunda yaş 56 ± 11 iken inframedian KİMK grubunda 49 ± 13 idi (p değeri 0.001). Supramedian KİMK grubunda erkek cinsiyet %58.3 iken inframedian KİMK grubunda % 41.2 idi (p değeri 0.018). Vücut kitle indeksi Supramedian KİMK grubunda 27.5 ± 4.2 iken inframedian KİMK grubunda 26.4 ± 3.7 idi ($0.05 < p$). Sigara kullanımı Supramedian KİMK grubunda %55 iken inframedian KİMK grubunda %60.8 idi ($0.05 < p$). Alkol kullanımında Supramedian KİMK grubunda %9.2 iken inframedian KİMK grubunda %6.3, 8 idi ($0.05 < p$).

LDL-K değeri supramedian KİMK grubunda 144.8 ± 40.3 iken inframedian KİMK grubunda 124.9 ± 29.6 idi ($p < 0.001$). Trigliserid değeri supramedian KİMK grubunda 185.5(126-273) iken inframedian KİMK grubunda 150(113-206) idi (p değeri 0.006). CRP değeri supramedian KİMK grubunda 5.2 (3.3-21) iken inframedian KİMK grubunda 3.3 (3.1-4.1) idi ($p < 0.001$). CAOx10 değeri supramedian KİMK grubunda 0.12 (0.07-0.49) iken inframedian KİMK grubunda 0.07(0.07-0.10) idi ($p < 0.001$). EYDK değeri supramedian KİMK grubunda 4.1 (3.6-4.6) iken inframedian KİMK grubunda 3.3 (2.1-3.8) idi ($p < 0.001$).

Supramedian KİMK grubu ve inframedian KİMK grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri **Tablo 4.1**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Çalışmaya alınan hastaların temel karakteristik özellikleri (HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, VKİ: Vücut kitle indeksi, CAO: CRP/Albumin Oranı, KİMK: Karotis İntima-Media Kalınlığı, EYDK: Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı, ALT: Alanin Amino Transferaz, AST: Aspartat Amino Transferaz, Hb: Hemoglobin, WBC: Beyaz Küre, AD: Anlamlı Değil)

Parametreler	Supramedian KİMK (n= 120)	İnframedian KİMK (n= 80)	P değeri
Yaş (Yıl)	56±11	49±13	0.001
Cinsiyeti (Erkek) %	58.3	41.2	0.018
Vücut kitle indeksi	27.5±4.2	26.4±3.7	AD
Sigara kullanımı (%)	55	60.8	AD
Alkol kullanımı (%)	9.2	6.3	AD
Ofis Sistolik KB (mmHg)	155 (150-161)	160 (150-170)	AD
Ofis Diastolik KB (mmHg)	95 (93.2-100)	100 (95-100)	AD
Glukoz (mg/dl)	100 (80-110)	95 (75-109)	AD
Hemoglobin (g/dl)	14.76±1.5	14.67±1.6	AD
WBC (x10 ³ /μL)	7.2 (5.9-8.7)	6.95 (6.1-8.2)	AD
Trombosit (10 ³)	372 (325-418)	384 (354-472)	AD
AST (u/L)	22.5 (18-30)	21(17-25)	AD
ALT (u/L)	21 (16-30)	19 (14-28)	AD
LDL-K (mmol/L)	144.8±40.3	124.9±29.6	<0.001
HDL-K (mmol/L)	48 (41-54)	45 (39.2-52)	AD
Trigliserid (mmol/L)	185.5 (126-273)	150 (113-206)	0.006
CRP (mg/dl)	5.2 (3.3-21)	3.3 (3.1-4.1)	<0.001
Albumin (g/L)	42.6±2.6	42.8±2.4	AD
CAOx10	0.12 (0.07-0.49)	0.07 (0.07-0.10)	<0.001
EYDK (mm)	4.1 (3.6-4.6)	3.3 (2.1-3.8)	<0.001

4.1 Korelasyon ve Lojistik Regresyon Analiz Bulguları

Korelasyon analizinde KİMK ile CAOx10 ve EYDK arasında orta düzeyde korelasyon izlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Korelasyon analizi (CAO: CRP/Albumin Oranı, EYDK: Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı. Korelasyon kat sayısı (r) değeri 0.00-0.19 ise ilişki yok veya önemsenmeyecek derecede düşük, 0.20-0.39 düşük düzeyde, 0.40-0.69 orta düzeyde, 0.7-0.89 yüksek düzeyde, 0.9-1 arasında ise güçlü düzeyde)

Parametreler	R değeri	P değeri
CAOx10	0.420	<0.001
EYDK	0.578	<0.001

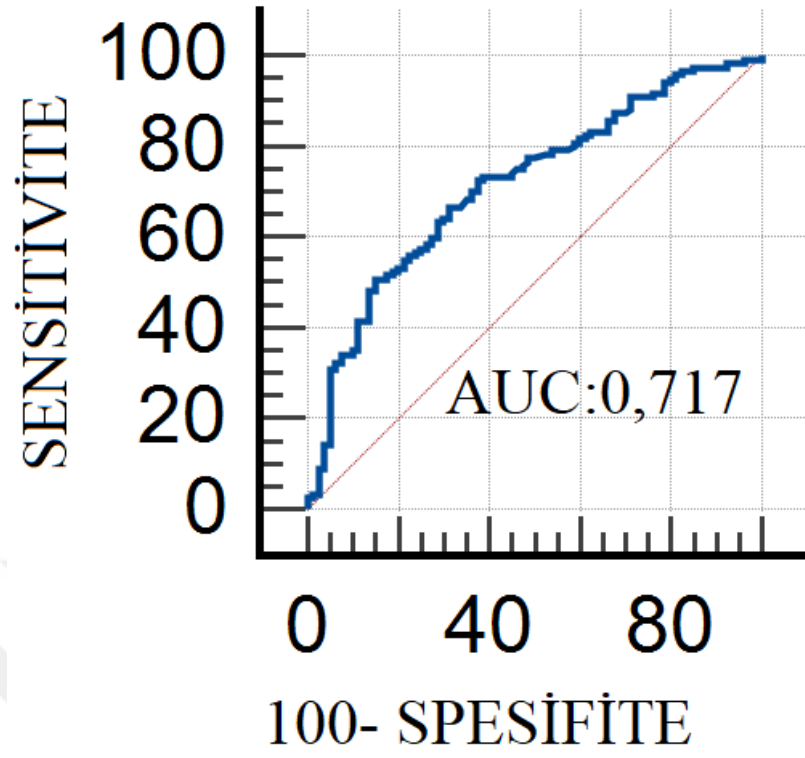
Supramedian KİMK grubu ve inframedian KİMK grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunan veriler için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu analize göre CAO ve EYDK HT’de KİMK’in bağımsız öngördürücüsü olarak belirlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Lojistik regresyon analizi (CI: Güven Aralığı, LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein, CAO: CRP/Albumin Oranı, EYDK: Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı)

Parametreler	Çoklu değişken OR (%95 CI)	P değeri
Yaş (Yıl)	1.03 (0.99-1.06)	AD
Cinsiyeti (Erkek)	0.51 (0.25-1.04)	AD
LDL-K (mmol/L)	1.00 (0.99-1.01)	AD
Trigliserid (mmol/L)	1.00 (0.99-1.00)	AD
CAOx10	1.01 (1.00-1.03)	0.017
EYDK (mm)	2.60 (1.68-4.04)	<0.0001

Lojistik regresyon analizinde anlamlı olarak saptanan parametrelerden CAO ile KİMK arasındaki ilişkinin nicel olarak incelenip tahmin edici değişkenlerin kesim noktalarının saptanması amacıyla ROC analizi (Receiver operating characteristic) yapılmıştır.

ROC analizine göre eğri altında kalan alan (AUC) 0.717 idi (P değeri <0.0001, güven aralığı %95 ise (0.649-0.778)). Youden indeksi kullanılarak kesim noktaları Youden indeksi J noktası 0.3583 iken ilişkili noktası > 0.11 idi. ROC analizine göre sensivite %58.3 iken spesifite %85 idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 CAO ile KİMK arasındaki ROC analizi gösteriliyor. (AUC: Eğri altında kalan alan, CRP/Albumin Oranı)

5 TARTIŞMA

Çalışmamız yeni tanı hipertansif hastalarda CAO ve SKAS arasındaki ilişkinin ortaya çıkarıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Biz bu çalışmada yaş, cinsiyet, LDL kolesterol, trigliserid, CAO ve EYDK'yı supramedian KİMK grubunda, inframedian KİMK grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulduk. Ayrıca CAO ve EYDK'nın SKAS'ın bağımsız öngördürücüleri olduğunu gösterdik.

HT dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve aynı zamanda küresel bir halk sağlığı sorunudur. Sağlık ve ekonomide önemli bir yük oluşturan HT tedavi edilebilir ve önlenabilir bir hastalıktır. Dünyadaki yetişkin nüfusun dörtte biri HT hastası olup 2025 yılına kadar bu oranın %29'a yükseleceği tahmin edilmektedir (2). Yaşlı nüfus, obezite ve tuz tüketimindeki artışla birlikte toplumda HT prevalansı yükselme eğilimindedir (3). TEKHARF çalışmasında 14 yıllık bir takip sonucu ülkemizde HT prevalansı %33,7 olarak bulunmuştur (29). METSAR çalışmasında ise ülkemizde HT prevalansı %41,7 olarak saptanmıştır (30). Primer HT için özel bir sebep gösterilememiştir. HT etyolojisinde genetik yatkınlık, artmış sempatik aktivite, uzun süreli yüksek miktarda sodyum tüketilmesi, düşük miktarda potasyum alımı, sodyum tutulumunu artıran hormonların fazla üretimi gibi faktörler vardır (34). HT, kardiyak ve vasküler remodeling oluşturur. Endotel fonksiyonunu bozarak erken evrelerde santral ve periferik vasküler yapılarda subklinik inflamasyon ve ateroskleroza yol açar. İlerleyen evrelerinde ise kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkmaya başlar ve uç organ hasarına bağlı organ disfonksiyonu gelişir (23, 24). Bu patofizyolojik süreçlere bağlı kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi morbidite ve mortalitenin artmasına katkı sağladığından endotel disfonksiyonu ve ilişkili aterosklerotik süreçlerin anlaşılması önem arz etmektedir. Bu nedenle biz yeni hipertansif hastalarda enflamatuvar sürecin göstergesi olan CAO ile SKAS'ın göstergesi olan KİMK arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

KAH, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. KAH ülkemizde de ölümün en sık nedenidir. Bu bağlamda yapılan TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde tüm ölümlerin %45'inin kalp damar hastalıklarından, %36'sının kalp hastalıklarından, %32'sinin ise koroner kalp hastalığından kaynaklandığı görülmektedir (29). Koroner anjiyografi yapılan semptomatik hastaların incelendiği bir çalışmada, hastaların %74'ünde pozitif egzersiz veya farmakolojik stres test bulguları izlenmiş ve ileri derece koroner arter stenozu olan hastaların KİMK değerlerinin 75 persentilin üzerinde olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada hasta grubunun %56'sında aşikar KAH geliştiği saptanmışken %44'ünde aşikar KAH tespit edilmemiştir (146). KAH'ın etyopatogenezinde önemli bir rol oynayan asemptomatik DM'li hastalarda ise yüksek KİMK değerlerinin miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemiye gösterme açısından yüksek prediktif değeri olduğu bulunmuştur (147). KİMK ve EYDK'nın SKAS ve metabolik sendrom açısından önemli parametreler oldukları bilinmektedir. Bizim çalışmamızda ise bu parametrelere ilave olarak CAO ile SKAS' gösteren KİMK değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmamızda EYDK ile CAO arasında bir korelasyon olduğu gösterildiğinden CAO'nunda SKAS'ı göstermede önemli bir enflamatuar markır olduğu söylenebilir. HT'nin KVH açısından önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu bilindiğinden bizim çalışmamızda CAO'nun SKAS'la ilişkisinin gösterilmesi bu morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte bu SKAS'ın saptanması koruyucu kardiyoloji alanında KVH'ın erken saptanmasına ve erken tedavi edilmesine katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızın önemli parametrelerinden biri olan ve SKAS'ı gösteren KİMK'in ultrasonografi ile değerlendirilmesi ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntemdir. KİMK ileride gelişebilecek MI ve inme gibi kardiyovasküler olayların da öngörülmesinde önemli bir yere sahiptir (162). Birçok çalışmada HT'li hastaların artmış KİMK'e sahip olduğu ve HT'nin KİMK progresyonunu predikte ettiği gösterilmiştir (163-168). Sun ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada 11.547 hipertansif bireyin 4.4 yıllık bir takipte KİMK değerlerinin anlamlı değiştiği bulunmuştur (168). Hashimoto ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise antihipertansif tedavi almayan hastalara göre antihipertansif tedavi alan hastaların 35±12 aylık takiplerinde KİMK değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (167). Milio ve ark. tarafından yapılan 313'ü erkek 618 hastayı içeren bir çalışmada HT ile KİMK ilişkisi gösterilmiştir (169). Bu sonuç HT ve KİMK'in ortak enflamatuar bir süreçle ilişkili olduğunu gösterebilir. Ayrıca Karakurt ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yeni HT tanısı konulmuş 101 erkek hastada KİMK ve EYDK ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişki araştırılmış ve yeni HT tanısı konulmuş hastalarda KİMK ve EYDK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (170). Bizim çalışmamızda da yeni tanı HT hastalarda SKAS'ı gösteren KİMK değerleriyle daha önceden çalışılmamış CAO arasında ilişki tespit edilmiştir. CAO bu hasta popülasyonunda SKAS'ı gösterme açısından yeni bir enflamatuar markır olarak literatüre kazandırılmıştır. CAO, pozitif faz reaktanı olan CRP ile negatif faz reaktanı olan Albuminin birbirine oranı olup bu parametreleri ayrıca değerlendirelim.

Literatürde, CRP seviyelerinin aterosklerozun bir belirtici olduğunu gösteren önemli çalışmalar bulunmaktadır (125, 171-182). Karotis arter plağı olmayan 486 kişinin alındığı prospektif bir çalışmada, katılımcılar 3 yıllık takip sonunda karotis ultrasonuyla tekrar değerlendirilmiş ve katılımcıların %40'ında karotis plağı geliştiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışma popülasyonunda karotis plaklarının gelişiminde CRP'nin bağımsız bir prediktör olduğu belirlenmiştir (183, 184). Ayrıca yapılan küçük ölçekli bir çalışmada kararlı koroner arter hastalığıyla CRP seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu çalışma sonuçlarına uygun olarak bizim çalışmamızda da aterosklerotik süreçle CRP arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (185).

Negatif faz reaktanı olan Albuminin düşük seviyeleri ile yüksek kardiyovasküler olay riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu bilinmektedir (93, 186-188). Bununla birlikte düşük Albumin seviyelerinin AKS, geçirilmiş MI ve KKY' de prognostik bir öneme sahip olduğu bildirilmiştir (189, 190). Düşük Albumin konsantrasyonu; azalmış Albumin sentezi, plazma hacmi genişlemesi veya vücuttan doğrudan protein kaybindan kaynaklanır. Albumin sentezinin hızı, besin alımından ve sistemik inflamasyondan etkilenir (191). Albuminin etkilenebileceği birçok faktör olması nedeniyle tek başına kullanılması kardiyoloji pratiğinde SKAS'ın gösterilmesinde yanıltıcı olabilir. Bununla birlikte koruyucu kardiyoloji pratiğinde SKAS'ın belirlenebilmesi için daha pratik ve bağımsız bir değere ihtiyaç vardır. SKAS nedeniyle artan ve bir enflamasyon belirtici olan CRP ve negatif bir akut faz reaktanı olan Albumin'in oranlanması ile SKAS tanısı konulabilir. CAO koruyucu kardiyoloji pratiğinde SKAS tanısı için ucuz ve kolay bir parametredir. Erdöl ve ark. Tarafından 187 hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografiyle koroner kalsiyum skoru ve Koroner Arter Hastalığı-Raporlama ve Veri Sistemi skoru değerlendirilmiştir. Ve bu sonuçların CAO ile olan ilişkisi karşılaştırılmış ve CAO'nun KAH şiddeti ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (192). Benzer şekilde Yıldırım ve ark. tarafından yapılan 269 hastanın alındığı bir çalışmada karotis arter anjiyografisi ile karotis lezyonları değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye %70 ve üzeri karotis arter darlığı olan 80 hasta ve %70 altında karotis arter darlığı olan 189 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada CAO'nun karotis arter stenozunun bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (125). Bu çalışma gibi CAO ve KAH arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır (179, 193-195). Ayrıca Çınar ve ark. CAO'nun ST yükselmeli MI hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir belirtici olduğunu bulmuşlardır (196). Ayrıca Dereli ve ark. CAO'nun koroner arter ektazisinin varlığının bağımsız bir belirtici olduğunu ve koroner arter ektazisinin ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkili

olduğunu bulmuşlardır (197). Ülker ve ark. tarafından yapılan 477 hastanın alındığı bir çalışmada iskemik inme şiddeti, prognoz ve aterotrombotik inmede CAO'nun bağımsız bir prediktör olduğu bulunmuştur (198). Bilgilerimize göre literatürde yeni tanı almış HT hastalarında KİMK ile CAO arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Ayrıca literatürde SKAS ile EYDK arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (199). Ekmen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 60 enflamatuvar barsak hastalığı olan hasta ve 60 sağlıklı erişkin hastada KİMK ve EYDK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (200). Yine Erdoğan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada EYDK'nın VKİ ve bel çevresi ölçümünden daha fazla KİMK ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (201). Yine Qian ve ark. tarafından yapılan 132 hastanın alındığı bir çalışmada koroner anjiyografiyle KAH tanısı konulmuş olup EYDK ve KİMK arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (202). EYDK, CAO gibi enflamatuvar süreci gösteren bir parametre olup SKAS'ın erken tespit edilmesinde CAO kadar önemlidir. Her iki parametrede ortak enflamatuvar bir sürecin bir yansıması olarak SKAS'ın belirlenmesine katkı sağlamaktadır.

HT ile ilişkili MI ve iskemik inme gibi kardiyovasküler olayları önlemek ve ateroskleroz progresyonunun önlenmesi için SKAS'ın erken evrede tespit edilmesi koruyucu kardiyoloji için önemlidir. Çalışmamızın sonuçları, CAO'nun yeni tanı HT hastalarında SKAS'ın bir belirtici olarak kullanılabileceğini göstermektedir. CAO metodu günlük laboratuvar incelemeleri sırasında kullanılabilen kolay ve pratik bir metoddur. CAO, yeni tanı HT hastalarında non-invazif kardiyovasküler risk sınıflamasında ve ek muayeneler için kardiyovasküler yüksek riskli bireylerin seçiminde kullanılabilir.

6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda biz hastaların kardiyovasküler olaylar açısından prospektif uzun dönem takibini yapamadık. Bu nedenle CAO ve EYDK'nın aterosklerotik kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilemedi. Çalışmamızda KAH'ı dışlamak için invazif olmayan teknikler kullanılmıştır. Etik sebeplerden dolayı hastalara koroner anjiyografi yapılamamıştır. Ayrıca hastalarda SKAS varlığı KİMK gösterilmiş hastalara periferik anjiyografi yapılmamıştır. Neticede bu durum aterosklerozun derecesini göstermede kısıtlılık oluşturmaktadır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı da bazı hastaların suprasternal imaj kalitesinin EYDK'yı net bir şekilde değerlendirmek için uygun olmayışdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada biz yeni tanı konulmuş HT hastalarında CAO ve EYDK'nın SKAS'ı bağımsız bir şekilde predikte ettiğini tespit ettik. Bu değişkenler yeni tanı HT hastalarında birincil korunmada tıbbi tedavi başlama gerekliliği konusunda karar vermede ve geleneksel risk faktörlerinin değerlendirilmesinin ötesinde yardımcı bilgiler sağlayabilir. Ancak çalışmamızı destekleyecek daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7 KAYNAKLAR

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.
2. Mittal BV, Singh AK. Hypertension in the developing world: challenges and opportunities. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):590-8.
3. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(1):14-26.
4. Patel P, Ordunez P, DiPette D, Escobar MC, Hassell T, Wyss F, et al. Improved Blood Pressure Control to Reduce Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality: The Standardized Hypertension Treatment and Prevention Project. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(12):1284-94.
5. Agrawal A, Shrive AK, Greenhough TJ, Volanakis JE. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *J Immunol*. 2001;166(6):3998-4004.
6. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *Jama*. 2013;310(17):1809-17.
7. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1662-7.
8. Khera A, de Lemos JA, Peshock RM, Lo HS, Stanek HG, Murphy SA, et al. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2006;113(1):38-43.
9. Ishizaka N, Ishizaka Y, Nagai R, Toda E, Hashimoto H, Yamakado M. Association between serum albumin, carotid atherosclerosis, and metabolic syndrome in Japanese individuals. *Atherosclerosis*. 2007;193(2):373-9.
10. Djoussé L, Rothman KJ, Cupples LA, Levy D, Ellison RC. Serum albumin and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2002;106(23):2919-24.
11. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1991;134(11):1266-77.
12. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. 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(1):14-22.
13. Jeng JS, Chung MY, Yip PK, Hwang BS, Chang YC. Extracranial carotid atherosclerosis and vascular risk factors in different types of ischemic stroke in Taiwan. *Stroke*. 1994;25(10):1989-93.
14. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 1991;134(3):250-6.
15. Su TC, Jeng JS, Chien KL, Sung FC, Hsu HC, Lee YT. Hypertension status is the major determinant of carotid atherosclerosis: a community-based study in Taiwan. *Stroke*. 2001;32(10):2265-71.
16. Su TC, Jeng JS, Wang JD, Torng PL, Chang SJ, Chen CF, et al. Homocysteine, circulating vascular cell adhesion molecule and carotid atherosclerosis in postmenopausal vegetarian women and omnivores. *Atherosclerosis*. 2006;184(2):356-62.

17. Su TC, Chien KL, Jeng JS, Chang CJ, Hsu HC, Chen MF, et al. Pulse pressure, aortic regurgitation and carotid atherosclerosis: a comparison between hypertensives and normotensives. *Int J Clin Pract.* 2006;60(2):134-40.
18. Su TC, Lee YT, Chou S, Hwang WT, Chen CF, Wang JD. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure and duration of hypertension as major determinants for intima-media thickness and atherosclerosis of carotid arteries. *Atherosclerosis.* 2006;184(1):151-6.
19. Li R, Cai J, Tegeler C, Sorlie P, Metcalf PA, Heiss G. Reproducibility of extracranial carotid atherosclerotic lesions assessed by B-mode ultrasound: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22(7):791-9.
20. Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, Israelsson B, Formgren J, Berglund G. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler Thromb.* 1992;12(2):261-6.
21. Su TC, Jeng JS, Chien KL, et al. Measurement reliability of common carotid artery intima-media thickness by ultrasonographic assessment. *J Med Ultrasound* 1999;7:73–9.
22. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13.
23. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *Jama.* 1967;202(11):1028-34.
24. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *Jama.* 1977;237(3):255-61.
25. Moawad MA, Hassan W. Update in hypertension: the Seventh Joint National Committee report and beyond. *Ann Saudi Med.* 2005;25(6):453-8.
26. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation.* 2016;134(6):441-50.
27. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. GENEVA2015.
28. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *Jama.* 2003;289(18):2363-9.
29. Onat A, Yildirim B, BaŞAr Ö, Erer B, Sansoy V, Keleş İ, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi.* 2001;29(1):8-19.
30. Grubu. Metabolik Sendrom Araştırma.METSAR sonuçları. . 2004.
31. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* 2002;25(9):1551-6.
32. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens.* 2005;23(10):1817-23.
33. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens.* 2016;34(6):1208-17.
34. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens.* 1998;16(12 Pt 2):1871-8.
35. White M, Fourney A, Mikes E, Leenen FH. Effects of age and hypertension on cardiac responses to the alpha1-agonist phenylephrine in humans. *Am J Hypertens.* 1999;12(2 Pt 1):151-8.
36. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(5):335-46.
37. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9819):905-14.

38. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*. 2010;31(1):85-91.
39. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012;30(3):449-56.
40. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008;26(10):1919-27.
41. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int*. 2013;30(3):355-410.
42. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med*. 1972;52(5):570-83.
43. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21(6):1055-76.
44. edited by Douglas L. Mann DPZPLROB, founding e, online editor Eugene B. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine: Tenth edition. Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, [2015] ©2015; 2015.
45. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50.
46. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality--results from the Framingham Study. *Cardiology*. 1992;81(4-5):291-8.
47. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*. 1992;5(2):95-110.
48. Benjamin EJ, Levy D. Why is left ventricular hypertrophy so predictive of morbidity and mortality? *Am J Med Sci*. 1999;317(3):168-75.
49. Halcox JP, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation*. 2009;119(7):1005-12.
50. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6.
51. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128(4):262-9.
52. Burton C, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(6):765-75.
53. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):581-90.
54. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, Viazzi F, Ratto E, Vettoretti S, et al. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16(6):399-404.
55. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(8):1992-7.
56. Besharati MR, Rastegar A, Shoja MR, Maybodi ME. Prevalence of retinopathy in hypertensive patients. *Saudi Med J*. 2006;27(11):1725-8.

57. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83(1):356-62.
58. Onat A(Editör). Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. İçinde: TEKHARF. İstanbul: Orhan Matbaacılık; 2000.16-23.
59. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Hurst's The Heart. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds), 10th edition. USA: International Edition McGraw Hill Medical Publishing Division; 2001.1065-93.
60. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
61. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1976;295(8):420-5.
62. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989;320(14):915-24.
63. Crawford MH DJ. In: Çeviri editörü Turkes U, editor. Crawford Kardiyoloji vol. 1 İstanbul: And Yayıncılık; 2003.
64. Nagai M, Kamide K, Rakugi H, Takiuchi S, Imai M, Kida I, et al. Role of endothelin-1 induced by insulin in the regulation of vascular cell growth. *Am J Hypertens*. 2003;16(3):223-8.
65. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(5):842-51.
66. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med*. 2003;9(6):263-8.
67. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med*. 1986;314(8):488-500.
68. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis*. 1989;9(6):908-18.
69. Curgunlu A, Uzun H, Bavunoğlu I, Karter Y, Genç H, Vehid S. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in white coat hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(8):629-33.
70. Yang Y, Loscalzo J. Regulation of tissue factor expression in human microvascular endothelial cells by nitric oxide. *Circulation*. 2000;101(18):2144-8.
71. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*. 2003;145(6):943-51.
72. Irving RJ, Noon JP, Watt GC, Webb DJ, Walker BR. Activation of the endothelin system in insulin resistance. *Qjm*. 2001;94(6):321-6.
73. Sainani GS, Maru VG, Mehra AP. Role of endothelin-1 in genesis of coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2005;57(2):121-7.
74. Libby P. Atheroma: more than mush. *Lancet*. 1996;348 Suppl 1:s4-7.
75. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91(11):2844-50.
76. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657-71.
77. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(7):831-42.
78. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans*. 2001;29(Pt 2):358-62.
79. Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M, Fitó M, Tomás M, Sentí M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):99-106.
80. Ndrepepa G, Braun S, von Beckerath N, Mehilli J, Gorchakova O, Vogt W, et al. Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2005;360(1-2):178-86.
81. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*. 1997;272(34):20963-6.

82. Krieger M, Acton S, Ashkenas J, Pearson A, Penman M, Resnick D. Molecular flypaper, host defense, and atherosclerosis. Structure, binding properties, and functions of macrophage scavenger receptors. *J Biol Chem.* 1993;268(7):4569-72.
83. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994;89(5):2462-78.
84. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. 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;92(5):1355-74.
85. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation.* 1994;90(4):2126-46.
86. Vallance P. Oxford Text Book of Medicine. In: Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. Weatherall DJ LJ, Warrell DA (eds), 3 edition. Oxford, UK: Oxford Medical Publ; 1996. S:295-300.
87. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease - from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis.* 1999;147 Suppl 1:S3-10.
88. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J.* 1993;69(1 Suppl):S30-7.
89. Stemerman MB, Ross R. Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscope study. *J Exp Med.* 1972;136(4):769-89.
90. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart.* 2004;90(12):1385-91.
91. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J.* 1993;69(5):377-81.
92. Kültürsay H. [The concept of high risk in coronary artery disease]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002;2(1):61-4.
93. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-54.
94. Osmand AP, Friedenson B, Gewurz H, Painter RH, Hofmann T, Shelton E. Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1t as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(2):739-43.
95. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem.* 2001;47(3):426-30.
96. Ablij H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med.* 2002;13(7):412.
97. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol.* 2005;117(2):104-11.
98. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med.* 2000;192(9):1353-64.
99. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science.* 1999;284(5418):1313-8.
100. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(9):2094-9.
101. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002;28(3):235-43.
102. Albert R.K. SARM. *Clinical Critical Care Medicine*, 2009.

103. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med*. 1999;190(12):1733-40.
104. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999;100(3):230-5.
105. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem*. 2003;49(8):1258-71.
106. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1611-3.
107. Sung KC. Seasonal variation of C-reactive protein in apparently healthy Koreans. *Int J Cardiol*. 2006;107(3):338-42.
108. Clark GH, Fraser CG. Biological variation of acute phase proteins. *Ann Clin Biochem*. 1993;30 (Pt 4):373-6.
109. Kushner I, Antonelli MJ. What should we regard as an "elevated" C-reactive protein level? *Ann Intern Med*. 2015;163(4):326.
110. Ledue TB, Rifai N. High sensitivity immunoassays for C-reactive protein: promises and pitfalls. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(11):1171-6.
111. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem*. 2000;46(4):461-8.
112. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem*. 1999;45(12):2136-41.
113. Guidance for Industry and FDA Staff: Review criteria for assessment of C-reactive protein (CRP), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and cardiac C-reactive protein (cCRP) assay.
114. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, Yamamoto N, Szalai AJ, Fuller GM. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med*. 1999;189(3):599-604.
115. Ren Y, Savill J. Apoptosis: the importance of being eaten. *Cell Death Differ*. 1998;5(7):563-8.
116. Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Fizyoloji, Albümin. [4 Ocak 2022'de güncellendi]. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Yayıncılık; 2022 Ocak-. Şu adresten edinilebilir: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>.
117. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016;4(4):272-80.
118. Galambos JT, Wills CE. Relationship between 505 paired liver tests and biopsies in 242 obese patients. *Gastroenterology*. 1978;74(6):1191-5.
119. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, Yuksel M, Kuzu UB, Kacar S, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(4):424-30.
120. Yang WM, Zhang WH, Ying HQ, Xu YM, Zhang J, Min QH, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:293-8.
121. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L, et al. Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. *Med Sci Monit*. 2016;22:4393-400.
122. Seringec Akkececi N, Yildirim Cetin G, Gogebakan H, Acipayam C. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Med Sci Monit*. 2019;25:1401-9.
123. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):803-10.
124. Kota Arima, Yo-ichi Yamashita, Daisuke Hashimoto, Shigeki Nakagawa, Naoki Umezaki, Takanobu Yamao, Masayo Tsukamoto, Yuki Kitano, Kensuke Yamamura, Tatsunori

Miyata, Hirohisa Okabe, Takatsugu Ishimoto, Katsunori Imai, Akira Chikamoto, Hideo Baba* Clinical usefulness of postoperative C-reactive protein/albumin ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Chuo-ku, Kumamoto 860-8556, Japan.

125. Yildirim T, Kiris T, Avci E, Yildirim SE, Argan O, Safak Ö, et al. Increased Serum CRP-Albumin Ratio Is Independently Associated With Severity of Carotid Artery Stenosis. *Angiology*. 2020;71(8):740-6.

126. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol*. 1992;69(8):729-32.

127. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(2):143-9.

128. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.

129. Yilmazer MS. Koroner arter hastalığı ciddiyeti ve yaygınlığı ile karotis arter intima-media kalınlığı ve brakial arter endotel fonksiyonu arasındaki ilişki. İstanbul 2004.

130. Macioch JE, Katsamakidis CD, Robin J, Liebson PR, Meyer PM, Geohas C, et al. Effect of contrast enhancement on measurement of carotid artery intimal medial thickness. *Vasc Med*. 2004;9(1):7-12.

131. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. On quantifying plaque size and intima-media thickness in carotid and femoral arteries. Comments on results from a prospective ultrasound study in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(7):843-50.

132. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke*. 1997;28(3):665-71.

133. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(3 Suppl):II56-65.

134. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146(6):483-94.

135. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7.

136. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzler M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37(1):87-92.

137. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1333-9.

138. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke*. 1990;21(11):1567-72.

139. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80.

140. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Borhani NO, Rautaharju PM, O'Leary DH, et al. Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly. Initial findings from the Cardiovascular Health Study. *Jama*. 1992;268(10):1287-91.

141. Bots ML, Hofman A, de Bruyn AM, de Jong PT, Grobbee DE. Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study. *Arterioscler Thromb*. 1993;13(1):64-9.

142. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Jr., et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23(12):1752-60.
143. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med*. 2006;23(6):609-16.
144. Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA, Karter AJ, O'Leary DH, Haffner SM. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):1035-41.
145. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Jama*. 2003;290(17):2277-83.
146. Kanwar M, Rosman HS, Fozo PK, Fahmy S, Vikraman N, Gardin JM, et al. Usefulness of carotid ultrasound to improve the ability of stress testing to predict coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007;99(9):1196-200.
147. Djaberi R, Schuijf JD, Jukema JW, Rabelink TJ, Stokkel MP, Smit JW, et al. Increased carotid intima-media thickness as a predictor of the presence and extent of abnormal myocardial perfusion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2):372-4.
148. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation*. 1999;100(8):838-42.
149. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(11):1286-90.
150. Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani PM, et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2094-101.
151. Granér M, Varpula M, Kahri J, Salonen RM, Nyssönen K, Nieminen MS, et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006;97(5):624-9.
152. Lekakis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, Stamatelopoulos KS, Cimponeriu A, Protogerou AD, et al. Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease: intima-media thickness and CAD. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005;21(5):495-501.
153. Kato M, Dote K, Habara S, Takemoto H, Goto K, Nakaoka K. Clinical implications of carotid artery remodeling in acute coronary syndrome: ultrasonographic assessment of positive remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(6):1026-32.
154. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995;26(3):386-91.
155. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109(9):1089-94.
156. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
157. Baldassarre D, Amato M, Pustina L, Castelnovo S, Sanvito S, Gerosa L, et al. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2007;191(2):403-8.

158. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600-7.
159. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.
160. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, 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):E16-22.
161. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122(25):2748-64.
162. Okada M, Miida T, Hama H, Yata S, Sunaga T, Tsuda A, et al. Possible risk factors of carotid artery atherosclerosis in the Japanese population: a primary prevention study in non-diabetic subjects. *Intern Med*. 2000;39(5):362-8.
163. Zhang L, Fan F, Qi L, Jia J, Yang Y, Li J, et al. The association between carotid intima-media thickness and new-onset hypertension in a Chinese community-based population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):269.
164. Zhou F, Hou D, Wang Y, Yu D. Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(35):e21953.
165. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(5):332-42.
166. Inan O, Sahiner ES, Ates I. The role of triglyceride-glucose index in determining subclinical atherosclerosis in patients with primary hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(19):7125-34.
167. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Etani H, Hori M. Relationship between C-reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Stroke*. 2004;35(7):1625-30.
168. Sun P, Liu L, Liu C, Zhang Y, Yang Y, Qin X, et al. Carotid Intima-Media Thickness and the Risk of First Stroke in Patients With Hypertension. *Stroke*. 2020;51(2):379-86.
169. Milio G, Corrado E, Sorrentino D, Muratori I, La Carrubba S, Mazzola G, et al. Asymptomatic carotid lesions and aging: Role of hypertension and other traditional and emerging risk factors. *Arch Med Res*. 2006;37(3):342-7.
170. Üniversitesi K, Fakültesi T, Dalı K, Bölümü K, Doha K, Üniversitesi B, et al. TKDA-21290-ORIGINAL ARTICLE-EDE. 2020.
171. Çirakoğlu Ö F, Yılmaz AS. Systemic immune-inflammation index is associated with increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43(6):565-71.
172. Aksu U, Gulcu O, Aksakal E, Kalkan K, Öztürk M, Korkmaz AF, et al. The association between CRP / Albumin ratio and in-stent restenosis development in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(4):e22848.
173. Sabanoglu C, Inanc IH. C-reactive protein to albumin ratio predicts for severity of coronary artery disease and ischemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(20):7623-31.
174. Caliskan Z, Telci Caklili O, Kahraman R, Ozcan FB, Sayar S, Kostek O, et al. Does celiac disease impair coronary microvascular circulation: Coronary flow velocity reserve of patients with celiac disease. *Echocardiography*. 2020;37(1):34-40.
175. Demir S, Barlas İ. An independent indicator of erectile dysfunction is C-reactive protein/albumin ratio. *Andrologia*. 2021;53(7):e14073.
176. Panç C, Güler A, Gürbak İ, Taşbulak Ö, Güner A, Kalkan AK, et al. Association Between CRP/Albumin Ratio and Long-Term Mortality in Patients With cHronic Limb-Threatening Ischemia

Undergoing Endovascular Therapy Below The Knee: The ACHILES-BTK Registry. *Ann Vasc Surg.* 2022;82:172-80.

177. Grekas D, Economou H, Makedou A, Destanis E, Theodoridou A, Avdelidou A, et al. Association between hyperhomocysteinemia and ultrasonographic atherosclerotic indices of carotid arteries in chronic hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2005;101(4):c180-6.

178. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, Di Minno MN. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):916-30.

179. Çağdaş M, Rencüzoğulları I, Karakoyun S, Karabağ Y, Yesin M, Artaç I, et al. Assessment of Relationship Between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Coronary Artery Disease Severity in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology.* 2019;70(4):361-8.

180. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:718329.

181. Chiba T, Itoh T, Tabuchi M, Nakazawa T, Satou T. Interleukin-1 β accelerates the onset of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:701976.

182. Liu N, Liu JT, Ji YY, Lu PP. C-reactive protein triggers inflammatory responses partly via TLR4/IRF3/NF- κ B signaling pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Life Sci.* 2010;87(11-12):367-74.

183. Molino-Lova R, Macchi C, Gori AM, Marcucci R, Polcaro P, Cecchi F, et al. High sensitivity C-reactive protein predicts the development of new carotid artery plaques in older persons. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(10):776-82.

184. Chien SC, Chen CY, Leu HB, Su CH, Yin WH, Tseng WK, et al. Association of low serum albumin concentration and adverse cardiovascular events in stable coronary heart disease. *Int J Cardiol.* 2017;241:1-5.

185. Pan HC, Sheu WH, Lee WJ, Lee WL, Liao YC, Wang KY, et al. Coronary severity score and C-reactive protein predict major adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Taichung CAD study). *Clin Chim Acta.* 2015;445:93-100.

186. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama.* 1998;279(18):1477-82.

187. Schalk BW, Visser M, Bremmer MA, Penninx BW, Bouter LM, Deeg DJ. Change of serum albumin and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Am J Epidemiol.* 2006;164(10):969-77.

188. Gopal DM, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Tang WW, Methvin A, Smith AL, et al. Serum albumin concentration and heart failure risk The Health, Aging, and Body Composition Study. *Am Heart J.* 2010;160(2):279-85.

189. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, Duran M, Ocek AH, Koseoglu C, et al. Usefulness of Serum Albumin Concentration to Predict High Coronary SYNTAX Score and In-Hospital Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology.* 2016;67(1):34-40.

190. Oduncu V, Erkol A, Karabay CY, Kurt M, Akgün T, Bulut M, et al. The prognostic value of serum albumin levels on admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2013;24(2):88-94.

191. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial.* 2004;17(6):432-7.

192. Erdöl MA, Yayla KG. Relationship between c-reactive protein to albumin ratio and coronary artery calcium score and CAD-RADS scores with coronary computed tomography angiography. *Turk J Med Sci.* 2021;51(5):2674-82.

193. Rencuzogullari I, Karabağ Y, Çağdaş M, Karakoyun S, Seyis S, Gürsoy MO, et al. Assessment of the relationship between preprocedural C-reactive protein/albumin ratio and stent restenosis in

- patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019;38(4):269-77.
194. Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, Karakoyun S, Artaç İ, İliş D, et al. Relationship between C-reactive protein/albumin ratio and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(7):e22457.
195. Yayla C, Gayretli Yayla K. C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Patients With Saphenous Vein Graft Disease. *Angiology*. 2021;72(8):770-5.
196. Çınar T, Çağdaş M, Rencüzoğulları İ, Karakoyun S, Karabağ Y, Yesin M, et al. Prognostic efficacy of C-reactive protein/albumin ratio in ST elevation myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J*. 2019;53(2):83-90.
197. Dereli S, Çerik İ B, Kaya A, Bektaş O. Assessment of the Relationship Between C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and the Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia. *Angiology*. 2020;71(9):840-6.
198. Ülker M, Domac SF, Demir M, Karacı R. The Relationship of CRP/Albumin Ratio with Etiology and Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *Bosphorus Med J*. 2022;9(4):209-15.
199. Aydın E, Altın C, Sakallıoğlu O, Yılmaz M, Gezmiş E, Elif Sade L, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Carotid Intima-Media Thickness in Hemodialysis Patients. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33(3):266-72.
200. Ekmen N, Can G, Yozgat A, Can H, Bayraktar MF, Demirkol ME, et al. Evaluation of epicardial adipose tissue and carotid intima-media thickness as a marker of atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(9):643-8.
201. Erdoğan T, Durakoğlugil ME, Çetin M, Altan Kocaman S, Duman H, Çiçek Y, et al. Epicardial Adipose Tissue Predicts Carotid Intima-Media Thickness Independently of Body Mass Index and Waist Circumference. *Acta Cardiol Sin*. 2019;35(1):32-41.
202. Qian C, Sun Y, Jiang J. Diagnostic Values of Epicardial Adipose Tissue Thickness with Right Common Carotid Artery Elasticity and Intima-Media Thickness for Middle-Aged and Elderly Patients with Coronary Heart Disease. *Int J Gen Med*. 2021;14:633-9.

8 EKLER

8.1 EK-1: Etik Kurul İzni

Evrak Tarih ve Sayısı: 23.02.2021-60464



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıp Fakültesi Dekanlığı Anabilim Dalları Sekreterliği

Sayı : E-21142744-804.01-60464
Konu : Arş.Gör.Halil İbrahim TANRISEVEN
Etik Kurul Kararı

23.02.2021

Arş.Gör.Halil İbrahim TANRISEVEN

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 14/01/2021 tarihli ve 01 sayılı toplantısında alınan 01/01 sayılı kararı aşağıda belirtilmiştir.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

KARAR:01/01

Arş.Gör.Halil İbrahim TANRISEVEN'e ait "Yeni tanı hipertansiyonda CRP/Albümin Oranı ile Subklinik Aterosklerozun İlişkisinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının görüşülmesi.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma görevlisinin değerlendirilmek üzere Etik Kurula sunduğu bilimsel çalışmasının; Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği ile ilgili mevzuat hükümleri bakımından uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof.Dr. Samih DİYARBAKIR
Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Başkanı

Belge Takip Adresi :
https://ebys.ebyu.edu.tr/enVision/Validate_Doc.aspx?V=BEGP8RNS

Adres:Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mühendislik Fakültesi yalınzbağ Yerleşkesi 24100 –
Erzincan
Telefon:444 8 024 – (0446) 226 66 66 Faks:(0446) 226 66 65
e-Posta:rektorluk@erzincan.edu.tr Web:https://ebyu.edu.tr/tr/
Kep Adresi:erzincanunv@hs02.kep.tr

Bilgi için: Rıdvan ÇELİK
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni

