



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER HASTALIĞI–RETİNA İLİŞKİSİ

Dr. Tolga DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2010



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

KORONER ARTER HASTALIĞI–RETİNA İLİŞKİSİ

Dr. Tolga DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Osman Akın SERDAR

BURSA–2010

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	25
Bulgular.....	29
Tartışma ve Sonuç.....	37
Kaynaklar.....	44
Ekler.....	55
Teşekkür.....	56
Özgeçmiş.....	57

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki devam eden gelişmelere rağmen bu hastalıkların mortalitesi hala yüksektir. Retinal mikrovasküler anormallikler, hipertansiyon, ateroskleroz, yaşlanma ve diğer süreçlerin sonucu olarak meydana gelen kümülatif mikro sirkülatuar hasarı yansıtır ve mikrovasküler patolojiler ile kardiyovasküler hastalıkların arasındaki ilişkiyi noninvaziv biçimde araştırılmasını sağlar.

Çalışmada koroner anjiyografisi yapılan ve koroner arter hastalığı tanısı alan yüz hastanın bilateral göz dibi muayenesi yapıldı. Çalışmanın amacı, hastaların koroner arter risk faktörleri ile karotis intima media kalınlıklarını, biyokimyasal kan değerleriyle beraber göz dibi muayene bulgularını değerlendirmek idi. Böylelikle invaziv olmayan göz dibi muayenesinin, yüksek riskli hastaların belirlenmesindeki etkinliğinin araştırılması hedeflenmekteydi.

Hastaların yaş ortalaması $58,25 \pm 7,1$ olup, çalışma popülasyonu 72 (%72) erkek ile 28 (%28) kadın hastadan oluşmakta idi. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite yüksek oranda idi. %70 hasta hipertansif olarak saptanırken, sigara içicilerin sayısı yirmi bir (%21), ailede erken KAH öyküsü olanların oranı ise %22 idi.

Göz dibi muayenesi sonrası hastaların %87'sinde (62 erkek, 25 kadın) aterosklerotik değişiklikler saptandı. Scheie sınıflamasına göre hastaların %54'ünde Evre I ateroskleroz (15 kadın, 39 erkek) , %32'sinde Evre II ateroskleroz (10 kadın, 22 erkek) ve %1'inde (erkek hasta) Evre III ateroskleroz varlığı belirlendi. Göz dibi bulgularından olan druzenoid cisimcikler klopidogrel kullanmayan hastalarda klopidogrel kullananlara göre istatistiksel olarak daha fazla idi ($p<0.001$). Retinal tortiosite artışı hastaların %65'inde mevcut idi. 3 hastada da Hollenhorst bulgusu izlendi.

Sonuç olarak göz dibi muayenesi, kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilen, invaziv olmayan ve kolay uygulanabilen bir muayene yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, göz dibi muayenesi, druzenoid cisimcikler

SUMMARY

Relation Between Coronary Artery Disease and Retina

In spite of the ongoing developments in the treatment of cardiovascular diseases those diseases still have high mortality. Retinal microvascular abnormalities reflect micro-circulatory cumulative damage caused by hypertension, atherosclerosis, aging and other processes and allows noninvasive way to investigate relationship between microvascular pathology and cardiovascular disease.

In the study, bilateral ocular fundus examination was performed to a group consisting a hundred patients who has coronary artery disease assessed by coronary angiography. The aim of the study was to evaluate the fundus examination findings with risk factors for coronary artery disease, carotid intima media thickness, and biochemical blood values together. Thus, the aim of the study was set to investigate the efficacy of a non-invasive method; fundus examination to identify high risk patients.

The mean age of patients was 58.25 ± 7.1 , 72 (72%) people were male and 28 (28%) were female. Hypertension, hyperlipidemia and obesity were common among the study population. While the 70% of the patients were found to be hypertensive, number of smokers was 21 (21%) and the number of patients who have a family history for early CAD was 22%.

By using the fundus examination, atherosclerotic changes was identified in 87% of patients (62 males, 25 females). According to the Scheie classification, grade I atherosclerosis was present in 54% (15 female, 39 male), grade II atherosclerosis in 32% (10 female, 22 male) and grade III atherosclerosis in 1% (1 male) of the patients. Druzenoid bodies, one of the fundus examination finding, was statistically more frequent in clopidogrel user patients than clopidogrel non-users ($p < 0.001$). Retinal tortuosity was present in 65 % of patients. Hollenhorst sign were observed in three patients.

In summary, fundus examination is easily applicable and non-invasive method for evaluation of cardiac function.

Key words: Atherosclerosis, cardiovascular diseases, ocular fundus examination, druzenoid bodies

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki devam eden gelişmelere rağmen, bu hastalıkların mortalitesi hala yüksektir (1). Kardiyovasküler hastalıklar yirminci yüzyılın hemen başlarında tüm ölümlerin %10'undan daha azından sorumlu iken, yirmibirinci yüzyılın başında gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin %50'sinin, gelişmekte olan ülkelerdeki ölümlerin %25'inin nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nce hazırlanan 2020 yılında yaşamı kısıtlayacak önde gelen nedenler listesinde Koroner Arter Hastalığı (KAH) birinci, inme dördüncü sırada yer almaktadır (2).

Ülkemizde kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin öngörüsüne ve koroner arter hastalığı sıklığına ilişkin güvenilir veriler 1990 yılına kadar saptanmamıştır. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılında başlatılan TEKHARF çalışmasının on yıllık izlem verilerine göre Türkiye'de yaklaşık iki milyon kişide koroner arter hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu oran 1990 yılında erişkin nüfusun binde otuzbeşine denk gelmektedir. TEKHARF çalışmasında, koroner arter hastalığına bağlı yıllık mortalite erkeklerde %0.51, kadınlarda ise %0.33'tür. Günümüzde 3. 4 milyon koroner kalp hastası olduğu tahmin edilmektedir (3).

Gelişmiş ülkelerde komplikasyonları ile morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden birisi olan ateroskleroz daha çok yaşlı kişileri etkileyen, yıllar içerisinde yavaş ilerleyen ve sonuçta kan akımı üzerindeki mekanik etkilerle semptomlara yol açan dejeneratif bir hastalıktır. Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortta bulunduğu bilinmektedir. Hatta bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı bilinmektedir (4). Dolayısıyla bu hastalığın ve tehlikeli sonuçlarının önüne geçmek için yaşam boyu devam eden bir çaba sarfedilmelidir. Ateroskleroza genetik yatkınlık bilinmekle beraber aterosklerozla ilişkili hastalıkların büyük çoğunluğu sonradan edinilir. Bu nedenden dolayı aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan klinik

sonuçlarının önlenmesi mümkündür. Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar-fibroproliferatif cevaptır ve büyük-orta çaplı arterlerin, temel olarak intima tabakasında gelişen, kesintisiz bir süreçtir (5, 6). Kan akımını engelleyecek boyutlara ulaştığında klinik bulgular vermeye başlayan bu sürecin nedeni henüz bilinmemesi de koroner arterleri, karotis arterleri, özellikle abdominal aortayı ve alt ekstremitte arterlerini daha çok tuttuğu gözlenmektedir. Nedeni bilinmemesi de brakial arter, internal meme arteri hatta intramiyokardiyal koroner arterler ateroskleroza çok dirençlidirler (7).

Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içiciliği gibi geleneksel risk faktörlerinin yüksek riskli hastaların belirlenmesinde, takip ve tedavi edilmelerindeki faydalarına rağmen kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azımsanamayacak bir bölümü bu faktörlerle açıklanamaz (8–10). Bunun bir sonucu olarak, kardiyovasküler riskin derecelendirilebilmesi için ek değerlendirme yöntemlerinin bulunması yönünde bir eğilim vardır. Retinal mikrovasküler anormallikler, hipertansiyon, ateroskleroz, yaşlanma ve diğer süreçlerin sonucu olarak meydana gelen kümülatif mikro-sirkülatuvar hasarı yansıtarak mikrovasküler patolojiler ile kardiyovasküler hastalıkların arasındaki ilişkiyi noninvaziv biçimde araştırılmasını sağlar. Kolaylıkla ve invaziv olmayan yöntemlerle görülebilen retinal arterler (özellikle retinal arteriyol), serebral ve koroner dolaşım ile benzer anatomik ve fizyolojik özelliklere sahiptir (11, 12). Generalize arteriyolar daralma, fokal arteriyolar daralma, arteriovenöz çaprazlaşma ve retinopati gibi retinal mikrovasküler anormallikler; hipertansiyondan veya diğer süreçlerden kaynaklanan arteriyolar hasarı yansıtırlar (13, 14) ve bu nedenle kardiyovasküler hastalık belirteci olarak kabul edilmişlerdir (12, 15).

Retinopati tanımı, retinal hemoraji, mikroanevrizma, pamuk atığı odaklar, sert eksuda, maküler ödem ve optik disk ödemi gibi sadece arteriyolar yapıların değil, tüm mikrovasküler ağın özelliklerini de içermektedir. Retinal arteriyolar değişiklik tanımı ise sadece retinal arteriyollere ait generalize veya fokal arteriyolar daralmayı, arteriovenöz (AV) çaprazlaşma gibi anormallikleri açıklamaktadır.

Retinal mikrovasküler anormalliklerin kardiyovasküler hastalıklar için belirteç olma potansiyelleri, 19. yüzyıl sonlarına doğru, retinal mikrovasküler özellikler ile hipertansiyonun, renal ve serebrovasküler hastalıkların bağlantısını tanımlayan Marcus Gunn tarafından fark edilmiştir (16). Friedenwald ve diğerleri, bu mikrovasküler anormalliklerin sistemik aterosklerotik süreçle ilişkili olduğunu öne sürmüştür (17). Çalışmalarda, retinal mikrovasküler anormalliklerin şiddetinin, hipertansiyonlu hastalarda mortalite için bir belirleyici olduğunu göstermiştir (18,19). Üç yıllık sağ kalım oranları, evre 1 hipertansif değişikliklere (hafif-orta düzeyde retinal arteriyolar daralma ve skleroz) sahip hastalarda %70 iken, evre 4 hipertansif değişiklikler (optik disk şişmesi) gösteren hastalarda sadece %6'dır. Arteriyollerin cilt, müköz membranlar ve istemli kaslar gibi küçük ve periferik organlar içinde değerlendirilmesinin neredeyse imkânsız olmasına rağmen, retinanın oftalmoskop ile görülebiliyor olması bu küçük damarların klinik değerlendirme açısından eşsiz bir fırsat oluşturmaktadır. Bu nedenle, retinal arteriyoldeki net biçimde farkedilir değişikliklerin, vücut genelindeki arteriyolar fonksiyonlar hakkında kabul edilebilir bir değer teşkil ettiği düşünülmektedir. Sonuç olarak Wagener, Scheie, Leishman ve Breslin gibi çalışmacılar hipertansif retinopati için ek sınıflama şemaları oluşturmaya ve hipertansif retinopatinin kardiyovasküler hastalık ve mortalite ile ilişkisini açıklamaya yönelik çalışmalarını sürdürmüştür (20-22). Son on yıl içinde, retinal mikrovasküler özellikleri objektif biçimde ölçmek için yeni teknolojiler geliştirilmiştir (23, 24). The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasında retinal mikrovasküler anormallikler, retina fotoğraflarının standart bir evreleme protokolü kullanılması ile tespit edilmiştir (25). Ek olarak generalize retinal arteriyolar daralma, retinal damar genişliklerinin yüksek çözünürlüklü dijital fotoğraflardan ölçülmesi ile belirlenmiştir (25, 26). Bu evreleme metodlarının tam anlamıyla güvenilir oldukları gösterilmiştir. ARIC çalışmasında, retinal mikrovasküler anormalliklerin, güncel kan basıncıyla olduğu kadar geçmişteki kan basıncı düzeyleriyle, hatta endotelial disfonksiyon ve inflamasyonu gösteren çeşitli belirteçlerle güçlü biçimde ilişkili olduğu ortaya konmuştur (27).

Retinal Mikrovasküler Anormalliklerin Patofizyolojisi

Retinal mikrovasküler anormalliklerin sadece retinanın değil, aynı zamanda koroid ve optik sinirin dolaşımını kapsayan bir patolojik süreç spektrumu içinde yer aldığı düşünülmektedir. Mikrovasküler değişiklikler, hem yaşlanma (arteriyolar duvarın yaş ilişkili sertleşmesi veya ateroskleroz) hem de yükselmiş kan basıncı (artmış arteriyolar tonus, vazospazm, media hiperplazisi ve intimal kalınlaşma) ile ilişkili görünmektedir (28, 29). Bazı lezyonlar, hipertansiyona sekonder kalıcı yapısal hasar sergilerken, kan basıncındaki yükselmeler ile beraber retinal arteriyollerde geçici değişiklikler olarak ortaya çıkmaktadır. Tso ve arkadaşları (28,30), retinal mikrovasküler değişiklikleri, kesişen dört faza ayırmışlardır. Her bir fazdaki patolojik değişiklikler ve eşlik eden klinik özellikler kısaca açıklanmıştır.

I-Vazokonstriktif Faz: Yükselmiş kan basıncının arteriyolar tonusta otoregülatuar süreçler aracılığıyla retinal arteriyollerde generalize daralmaya yol açtığı gözlemlenmiştir (14, 31). Ancak bu olay sadece, belirgin aterosklerozu olmayan damarlarda görülmüştür. Orta ile şiddetli aterosklerozlu damarlarda arteriyolar daralma, eş zamanlı ortaya çıkan fokal daralma (skleroz olmayan segment) ve dilatasyonların (skleroz segment) oluşturduğu yamalı tarzda olabilir. Bu nedenle, generalize retinal arteriyolar daralma genç hastalarda yaşlı hastalara göre, hipertansiyonun şiddeti ile uyumlu olarak, daha belirgin biçimde ortaya çıkmaktadır. Vazokonstriksiyon süreci, ilk olarak prekapiller arteriyol bölgesinden başlıyor gibi görünmektedir. Arteriyolar daralma, bu nedenle, en belirgin olarak ikincil ve üçüncül sıra arteriyollerde, daha nadir olarak da diske daha yakın arteriyollerdedir.

II-Sklerotik Faz: Devamlı olarak yüksek seyreden kan basıncı sklerotik faza yol açabilir. Bu fazdaki baskın patolojiler tunika medya hiperplazisi ve arteriyolar duvarda hyalin dejenerasyonudur. Bu fazın kliniksel olarak saptanan özellikleri ise generalize arteriyolar daralma, arteriovenöz çaprazlaşma (Şekil-1), fokal arteriyolar daralma, arteriyolar ışık refleksinde değişiklik, arteriyolar tortiosite ve arteriyolar dallanma açısından artıştır. Bu

değişiklikler, Keith, Wagener ve Baker'ın hipertansif retinopati sınıflamasında Evre 1 ve 2'ye tekabül etmektedir.



Şekil-1: AV çaprazlaşma (Siyah okla gösterilmiştir).

III-Eksüdatif Faz: Eksüdatif fazdaki patofizyolojik değişimler net olmasa da, bu faz devamlı hipertansiyon ile ortaya çıkar. Kan-retina bariyerinde bozulma ile beraber, kan ve sıvı eksüdasyonuna yol açarakvasküler düz kas dejenerasyonu ve endotelial nekrozu oluşmaktadır. Diğer patolojik değişiklikler arteriyol duvarında fibrinoid nekrozu, arteriyol lümeninde daralmayı, kan akımında bozulmayı ve iskemik komplikasyonları içerir. Klasik özellikler, mikroanevrizmaların ve retinal hemorajilerin görülmesidir (Şekil-2). Bunlar süperfisiyal sinir lifi tabakasında (klinikte alev şeklinde hemorajiye uyar), retinanın derin tabakasında (leke ve nokta hemorajiler) ve subhyaloid boşlukta (pre-retinal hemoraji) ortaya çıkabilmektedir. Aynı zamanda plazma lipoproteinleri, fosfolipidleri, kolesterol ve trigliseritlerinde sızıntı (sert eksudalar) ve sinir lifi tabakasının iskemisi ile beraber aksoplazmik transport mekanizmalarında bozulma (yumuşak eksudalar) da mevcuttur (32, 33). Bu durumlarda zaman zaman disk şişmesi görülebilir. Bu değişiklikler, Keith, Wagener ve Baker'ın hipertansif retinopati

sınıflamasında Evre 3 ve 4'e tekabül eder ve günümüzdeki daha iyi kan basıncı kontrolüne bağlı olarak daha nadir görülür (34–36).



Şekil-2: Retinal hemoraji (Siyah okla gösterilmiştir).

IV-Komplikasyon Fazı: Damarlardaki uzun süreli hipertansif ve arteriyosklerotik değişiklikler sonucu retinal ve vitröz komplikasyonlar gelişir. Bunlar; arteriyolar tromboz, santral veya dallanmış retinal arterin veya venin oklüzyonu, makroanevrizmalar, kistoid maküler ödem ve proliferatif vitreoretinopatiyi içerir (37).

Retinal Mikrovasküler Anormalliklerin Hipertansiyon, Kardiyovasküler Hastalıklar ve Mortaliteyle İlişkisi

I-Hipertansiyon ile İlişkisi: Çok sayıdaki çalışmada retinal mikrovasküler anormallikler ile hipertansiyon mevcudiyeti ve şiddeti ve sol ventrikül hipertrofisi arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (38–41). Toplum tabanlı çalışmalardan elde edilen veriler, retinal mikrovasküler anormalliklerin hipertansiyonlu hastalarda, hipertansiyonu olmayan hastalardan tutarlı biçimde daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur (42, 43). Beaver Dam Eye çalışmasında, retinal mikrovasküler anormalliklerin hem prevalansları (43,

44), hem de 5-yıllık insidansları (45), hipertansif hastalarda normotansif hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Yaş düzenlemeleri yapıldıktan sonra, hipertansiyonlu hastaların retinopati, fokal arteriyolar daralma ve AV çaprazlaşmaya daha fazla sahip olma eğiliminde oldukları görülmüştür. Dahası, antihipertansif ilaç kullanımına rağmen kan basıncı yüksekliği olan hipertansif hastaların taşıdığı risk, tedavi ile kontrol altına alınmış kan basıncı olanlardan veya normotansif hastalardan daha fazla olarak saptanmıştır. Retinal mikrovasküler anormallikler ve hipertansiyon arasındaki bağlantı şiddetinin yaş ve ırk ile değişiklik gösterirken, cinsiyet ile ilişkisiz olduğu gözlenmiştir (46). Bu göstergeler, genç hastalarda yaşlılara göre ve beyazlarda siyahlara göre daha fazla gibi görünmektedir. Bu varyasyonların nedeni bilinmemektedir, ancak hipertansiyon veya retinal arteriyosklerozdaki nüfusa dayalı farklılıklarla ilişkili olması muhtemeldir. Benzer yaş ve ırk paternleri retinal mikrovasküler anormallikler ve iskemik kalp hastalığı arasında da görülmüştür. Bu sonuç retinal anormalliklerin, daha genç hastalarda ve Kafkasyalılar'da, kardiyovasküler risk için daha iyi bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür. Retinal mikrovasküler özellikler ile geçmişteki kan basıncı düzeyleri arasındaki ilişki ARIC çalışmasında değerlendirilmiştir (27). Generalize retinal arteriyolar daralma ve AV çaprazlaşmanın (fokal arteriyolar daralma ve retinopati değil); retinal değerlendirmenin 3 ila 6 yıl öncesinde ölçülen kan basıncı düzeyleri ile şimdiki kan basıncı düzeyleri için ayarlamalar yapıldıktan sonra dahi bağlantılı olduğunu bulunmuştur. Bu durum, generalize arteriyolar daralma ve AV çaprazlaşmanın, kümülatif hipertansif hasarın göstergeleri olabileceklerini öne sürmektedir.

II-Ateroskleroz ile ilişkisi: Çoğu çalışmada aterosklerozun risk faktörleri hem de ateroskleroza ikincil gelişen kardiyovasküler hastalıklar (iskemik kalp hastalığı gibi) arasındaki indirekt ve ikincil derece bağlantılara dayanan sonuçlar çıkarılmıştır (47). Retinal mikrovasküler anormalliklerin, hiperlipidemi ve sigara içiciliği ile olan ilişkileri tutarlı değildir. Bir çalışma; serum total kolesterolü ve sigara içiciliği ile generalize arteriyolar daralma, fokal arteriyolar daralma ve AV çaprazlaşma arasında, kan basıncı için

düzenlemeler yapıldıktan sonra bir ilişki bulmuştur (49). Beaver Dam çalışmasında; yaş, cinsiyet ve hipertansiyon için düzenlemeler yapıldıktan sonra, serum total kolesterolü veya HDL kolesterol hiçbir retinal mikrovasküler değişikliklerle ilişkili bulunmamıştır. ARIC çalışmasında; retinal mikrovasküler anormallikler, klinik aterosklerotik arter hastalığı ve aterosklerozun subklinik belirteçleri arasındaki ilişkiler tutarsız bulunmuştur. Örneğin, generalize arteriyolar daralma; karotid arterde plak varlığı (ultrason ile saptanmış), sigara içiciliği, serum trigliserit ve HDL kolesterol düzeyleri ile ilişkili olsa da, serum total trigliserit düzeyi, karotid arter kalınlaşması veya popliteal arter plağı ve kalınlaşması ile ilişkili değildir. Bunun aksine, AV çaprazlaşma; karotid arter kalınlaşması, popliteal arter plağı ve kalınlaşması ile ilişkili iken, karotid arter plağı ve serum total trigliserit düzeyi ile ilişkili değildir.

III-İskemik Kalp Hastalığı ile İlişkisi: Az sayıdaki çalışma direkt olarak retinal mikrovasküler özellikler ile iskemik kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. National Health Examination Survey'e dayanan büyük bir çalışmada hipertansiyon, diyabetes mellitus ve serum kolesterol düzeyleri için düzenlemeler yapıldıktan sonra, oftalmoskop ile tespit edilmiş retinal arteriyolar değişikliklere sahip bireylerin yaygın iskemik kalp hastalıklarına daha fazla sahip olma eğilimi gösterilmiştir (49). Bu ilişki; kadınlarda erkeklere göre ve gençlerde yaşlılara göre daha belirgin olarak izlenmiş. Diğer çalışmalar; iskemik kalp hastalığı, elektrokardiyografideki iskemiyle ilişkili değişiklikler ve koroner anjiyografide koroner arter lezyonlarının mevcudiyeti ve şiddeti ile değişiklik gösteren ilişkiler tanımlamıştır (50). Bununla beraber; bu çalışmaların çoğu, retinal lezyonların oftalmoskop ile kesin olmayan biçimde belirlenmesi sonucu sınırlanmıştır. Aynı zamanda, ARIC çalışmasını da içeren diğer çalışmalardan elde edilen veriler, retinal mikrovasküler özellikler ile iskemik kalp hastalığı veya miyokard enfarktüsü arasında hiç bir ilişki göstermemiştir (51).

IV-Mortalite ile İlişkisi: Hollanda'da, oftalmoskop ile tespit edilmiş retinal mikrovasküler anormallikleri olan 40–65 yaş aralığındaki 2859 erkek ve kadından oluşan bir topluluğa dayalı çalışma yapılmıştır. Kan basıncı,

kolesterol, sigara içiciliği, proteinüri ve rölatif ağırlık için düzeltmeler yapıldıktan sonra, erkeklerde 15 yıllık ve kadınlarda 25 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarındaki hafifçe yükselme ile ilişkili bulunmuştur (21). Ancak, nedene özgül mortalite oranları bu çalışmada belirtilmemiştir.

Hipertansiyon ve Aterosklerozun Rolü

Hipertansif retinopati; retinal arteriyoller ve venuler değişiklikleri, retinal vasküler permeabilite artışını ve atılmış pamuk manzaralarını içeren hipertansif retinal vasküler lezyonlarla; retinal hemorajiler, ödem, sert eksudalar ve sinir lifi kaybı gibi ekstravasküler retinal lezyonları içeren geniş kapsamlı bir kavramdır. Retinada görülen hipertansif değişiklikler Keith-Wegener-Barker sınıflaması temel alınarak dört evrede değerlendirilir (Tablo-1).

Tablo-1: Keith-Wagener –Barker Hipertansif Retinopati Sınıflaması.

Evre I: Retina arteriyollerinde generalize, orta dereceli daralma vardır. Daralma özellikle küçük damarlarda belirgindir.

Evre II: Evre I'de görülen yaygın arteriyoller daralma belirginleşmiştir. Buna ilave olarak damar boyunca lokal daralmalar izlenir ve arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde arterin altındaki venin yön değiştirdiği (Salus belirtisi) görülür.

Evre III: Arteriyoller bakır tel görünümünü almıştır. Arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde altta kalan venin ezildiği (Gunn belirtisi), distaldeki venin genişlediği (Bonnet belirtisi) görülür. Retina yüzeyine yayılmış hemorajiler yumuşak ve sert eksudalar Evre II'deki görünüme ilave olmuştur.

Evre IV: Bu evrede retina bulgularına ilave olarak optik diskte belirgin ödem vardır. Arteriyoller gümüş tel görünümünü almıştır (Şekil-3). Sistemik hipertansiyonda koroidde iskemik infarktlar (Elschnig Spot), retinada arteriyal makroanevrizmalar ve iskemik optik nöropati gelişebilir



Şekil-3: Arteriyolde gümüş tel görünümü (siyah oklarla gösterilmiştir)

1953 yılında Scheie hipertansiyon (Tablo-2) ve arteriyoloklerozu (Tablo-3) ayırarak 5 evrede sınıflandırmıştır:

Tablo-2: Hipertansiyona göre Scheie Sınıflaması.

Evre 0: Değişiklik yok
Evre I: Zorlukla saptanabilen arteriyol daralması
Evre II: Fokal düzensizliklerle birlikte aşikar arteriyol daralması
Evre III: Derece 2 bulgularına ek olarak retinal kanama ve /veya eksudalar
Evre IV: Derece 3 bulgularına ek olarak papil ödemi

Tablo-3: Arteriyoloklerozu göre Scheie Sınıflaması.

Evre 0: Normal
Evre I: Zorlukla saptanabilen ışık yansımaları değişikliği
Evre II: Aşikâr olarak artmış ışık yansımaları değişikliği
Evre III: Arteriyollerde bakır tel görünümü (AV bası bulguları mevcut)
Evre IV: Arteriyollerde gümüş tel görünümü (oldukça ciddi AV bası bulguları mevcut)

Retina Ven Dal Tıkanması

Ciddi görme kaybına yol açan retina damar hastalıkları içerisinde ven tıkanıklığı diabetik retinopatiden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada retina ven tıkanıklığı (RVT) 4 yıllık takipte 40 yaş üstü her 1000 kişiden 2.14'ünde görülürken, 64 yaş üstü her 1000 kişiden 5.36'sında görülmüştür (52). RVT, kök (santral), hemisantral ve dal tıkanıklığı olmak üzere 3'e ayrılır. RVT'de görmeyi tehdit eden en önemli komplikasyonlar maküla ödemi ve neovaskülarizasyondur.

RVT'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Retinal arter ve veninin anatomik ilişkisi nedeniyle aterosklerotik retina arteri kan akımında türbülansa yol açarak endotel hasarına neden olur ve bu da trombüs oluşumuna zemin hazırlar. Virchow triadına göre trombüs oluşumuna neden olan üç etken; yavaş kan akımı, damar duvarı ve kan tablosu değişiklikleridir. Retina ven kök tıkanıklığında trombüs lamina kribrosa seviyesinde olup burada santral retina arteri ve veni oldukça yakın ilişkidir. RVT'de trombüs arter-ven çaprazlama yerinde olup burada arter ve ven ortak bir adventisyal kılıfla çevrilidir ve bu kılıfın kasılması ile ven lümeni daralmaktadır. Yapılan çalışmalarda RVT'de kan akımındaki değişikliğin arter-ven çaprazlama yerinde duvar hasarına ve endotel proliferasyonuna neden olduğu belirtilmiştir.

Retina ven tıkanıklığına neden olan birçok risk etkeni tanımlanmıştır. Bunlar sistemik ve göz ile ilgili nedenler olmak üzere 2'ye ayrılır:

I- Sistemik nedenler

- Hipertansiyon (HT)
- Ateroskleroz
- Diyabetes mellitus (DM)
- Hematolojik nedenler
- Oral kontraseptif kullanımı
- Hamilelik
- Enflamatuvar nedenler

II- Göz ile ilgili nedenler

- Primer açık açılı glokom

- Primer açđ kapanması glokomu
- Psödoeksfoliatif glokom
- Oküler hipertansiyon
- Hipermetropi
- Travma
- Optik disk lezyonları

Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde KAH'nın önlenmesi (primer koruma) ve KAH belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder korunma) için gereklidir. Bu risk faktörleri değiştirilebilen (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabetes mellitus, obezite ve düşük HDL düzeyi) ve değiştirilemeyen kişisel özellikler olan cinsiyet, yaş, ailesel olarak erken dönemde kardiyovasküler hastalığın görülmesi olarak sayılabilir (53).

Yukarda sayılan risk faktörlerine ilaveten günümüzde koroner arter hastalığına yol açtığı bilinen bazı faktörler de mevcuttur. Bu faktörler sol ventrikül hipertrofisi, infeksiyöz ajanlar, artmış fibrinojen seviyesi, trigliserid, inflamasyon belirteçleri, homosistein, oksidatif stress ve Lp(a) düzeyleri olarak tanımlanabilir.

Klasik risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş

Cinsiyet

Aile hikâyesi

Değiştirilebilen risk faktörleri

Hiperlipidemi

Sigara

Hipertansiyon

Diyabet

Yeni risk faktörleri

Trigliserid yüksekliği
Metabolik sendrom
Obezite
Yaşam tarzı
Renal yetmezlik
İnflamasyon belirteçleri
Hiperhomosisteinemi
Oksidatif stress
Lp(a)
İnfeksiyöz ajanlar
Artmış fibrinojen seviyesi

Yaş: Erkeklerde ve kadınlarda yaşla birlikte aterosklerotik KAH'nın hem insidansı hem de ciddiyeti artmaktadır. Cinsiyet ve etnik farklılıklardan bağımsız şekilde, altmışbeş yaşına kadar ateroskleroz oluşumu yaş ile giderek artar (54, 55). Otopsi çalışmalarında 60 yaşını aşmış kişilerin yarısından fazlasında artmış ana koroner ve üç damar tutulumu olan KAH tespit edilmiştir. Kardiyovasküler takip çalışmalarında subklinik vasküler hastalık bulunma oranı 65–70 yaş arası erkeklerde %33, kadınlarda %22 iken 85 yaş üstünde bu oranlar erkeklerde %45 kadınlarda ise %43 olarak bulunmuştur (56–58). Her ne kadar yaş güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın KAH riskine bağımsız katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama serum total kolesterol düzeylerinin 150 mg/dl seviyelerinde olduğu toplumlarda aterosklerotik olaylar yaşlılarda bile seyrek (59).

Cinsiyet: Her iki cinste major kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşın KAH erkeklerde daha sık görülmektedir. Erkeklerin üçte birinde, kadınların ise dörtte birinde yaşamları boyunca KAH gelişme riski vardır. Erkeklerde KAH kadınlardan yaklaşık 10–15 yıl önce başlar (60) ve hipertansiyon, DM ve lipid anormallikleri bu riskleri etkiler. 80'li yaşlarla beraber kadın ve erkeklerde KAH riski yaklaşık aynıdır ve %20–30 civarındadır. Cinsiyetin KAH riski üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterole bağımlıdır. Total kolesterol 150 mg/dl üzerinde değilse ne erkekler ne de

kadınlarda KAH gelişmemektedir, kolesterol seviyesi ne kadar yüksekse olay geçirme riski de cinsiyetten bağımsız olarak artmaktadır.

Aile Hikayesi: Birçok vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışma, ailede birinci derecede yakınlarında erken başlangıçlı KAH hikayesi olması ile KAH arasında ilişki saptamıştır (61). Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder. Koroner arter hastalığı için en güçlü aile hikayesi, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH olmasıdır. 55 yaşından önce erkek bir yakında veya 65 yaşından önce kadın bir yakında KAH bulunması pozitif aile hikayesi olarak kabul edilse de, erken yaşta KAH'na sahip olan yakın sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça tahmin edici değer artar (62).

LDL Yüksekliği: Çeşitli tipteki kanıtlar LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin KAH riskini azalttığı göstermiştir. Buna göre Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü primer hedef olarak göstermiştir (63).

Laboratuvar hayvanlarında yapılmış pek çok çalışma serum LDL ve bununla ilgili lipoprotein seviyelerinin yükseltilmesinin aterogenezi başlattığını ve bu süreci devam ettirdiğini göstermiştir (64). Ayrıca yüksek LDL genetik formlarına sahip olan bireyler erken aterosklerotik hastalık göstermektedir (65). Her iki örnekte diğer risk faktörleri olmaksızın tek başına yüksek LDL seviyesinin aterojenik olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda LDL'nin proinflamatuvar bir ajan olduğu ve aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirdiği anlaşılmıştır. Yüksek LDL seviyesi endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi aterosklerozun tüm evrelerinde etkilidir. LDL ayrıca düz kas hücreleri içinde güçlü bir mitojendir.

HDL Düşüklüğü: Düşük HDL kolesterol, koroner kalp hastalığı riskinin güçlü bir göstergesidir. Normal HDL'nin alt sınırı 40 mg/dl'in üstü olarak kabul edilir. HDL düşüklüğü ülkemiz için çok önemli bir risk faktörüdür. HDL düşüklüğünün; çoğu insülin direnciyle ilgili trigliserid yüksekliği, şişmanlık, fizik aktivite azlığı, tip 2 diyabet, sigara kullanımı, aşırı

karbonhidrat alımı ve bazı ilaçlar gibi sebepleri vardır. HDL yükseltici tedavinin koroner riski azaltacağını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, belli bir düzeyin hedeflenmesi için yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle HDL düşüklüğü olanlarda tedavide öncelikle fiziksel aktivitenin artırılması, sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişikliklerine yer verilmelidir (63).

Trigliserid Yüksekliği: Obezite ve kilo fazlalığı, fizik aktivite azlığı, aşırı alkol alımı, aşırı karbonhidratlı beslenme (toplam enerji tüketiminin %60'ından fazlası), diyabet, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom gibi hastalıklar, kortikosteroidler, östrojenler, retinoidler, yüksek doz beta-bloker gibi ilaçlar ve ailevi kombine hiperlipidemi, ailevi hipertrigliseridemi, ailevi disbetalipoproteinemi gibi genetik bozukluklar trigliserid yüksekliğine neden olurlar. Trigliserid yüksekliği sıklıkla metabolik sendromun bir ögesi olarak karşımıza çıkar. Trigliserid yüksekliğinde tedavi stratejisi yüksekliğin sebeplerine ve derecesine göre değişir. Trigliserid düzeyleri sınırda yüksek olgularda, kilonun normale getirilmesi ve fizik aktivitenin artırılması hedeflenir, ilaç tedavisine başvurulmaz. Yüksek trigliserid düzeyli ve yüksek riskli hastalarda öncelikli olarak LDL düzeylerinin istenen değerlere getirilmesi amaçlanır (63). İlaçlarla LDL kolesterol istenen düzeylere düşürüldükten sonra, trigliserid düzeyleri yüksek kalmışsa, tedaviye trigliserid düşürücü ilaç eklenerek trigliserid düzeyleri istenen değerlere getirilir. Trigliserid düzeylerinin çok yüksek olduğu (>500 mg/dL) olgularda ise, akut pankreatit riskinin önlenmesi amacıyla, trigliserid düşürücü tedaviye öncelik verilir.

Sigara Kullanımı: Kronik sigara kullanımı koroner ve periferik damar hastalıklarına eşlik eden aterosklerozun gelişmesi için major risk faktörlerinden biridir. Ülkemizde TEKHARF verilerine göre 1998 yılı itibariyle erkeklerin %58'i kadınların %22'si sigara içmektedir (66, 67). Sigara içimi kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğrusal olarak artmaktadır. Sigara içenlerde miyokard enfarktüsü ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (68). Çevresel sigara dumanına maruz kalan bireylerde de (pasif sigara içicileri) kalp hastalığı riski artmaktadır. Miyokard enfarktüsü geçiren kişilerin sigaraya devamı durumunda yeniden enfarktüs geçirme ve

ani ölüm riski yüksektir. Oysa miyokard enfarktüsü geçirmiş olgularda sigaranın bırakılmasını takiben birinci yılda risk yarı yarıya azalmakta ve ikinci yıl içinde de risk hiç içmeyenler düzeyine inmektedir (69). Sigara içimi HDL-kolesterol düzeyini düşürmekte ve LDL-K'ün oksidasyonunu artırmakta, trombosit agregasyonunda artışa ve arter endotelinin hasarına yol açmaktadır. Sigara içenlerde kanın fibrinojen düzeyinin ve viskozitesinin arttığı gösterilmiştir. Çocukluk ya da erken erişkinlik yaşlarında sigaraya başlanmasının önlenmesi başlıca hedeftir. Bu konuda okullar ve medya aracılığı ile yapılacak eğitim önemlidir.

Hipertansiyon: Hipertansiyon (HT) kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye katkıda bulunan modifiye edilebilen önemli risk faktörlerindedir. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2–3 kat daha fazladır (70). Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard enfarktüsü riskini 2–3 misli artırmaktadır. Ülkemizde ise TEKHARF çalışmasının 1990 yılı verilerine göre halen beş milyon erkeğin ve altı milyon kadının hipertansif olduğu tahmin edilmektedir (66,67). Diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lık bir düşüş, kalp krizlerinin %21'ni ve inmelerin %34'nü önleyebilir (71). Diyastolik kan basıncında iki mmHg'lık bir düşüş, hipertansiyon prevalansını %30 civarında düşürecektir; böylece, kan basıncı için, yaşam boyu tıbbi gözetim ve farmakolojik tedavi alması gereken kişi sayısı önemli ölçüde azalacaktır (72).

Hipertansiyonu olan ve akut miyokard enfarktüsü geçirenlerde infarktüs sonrası, angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. KAH olan veya koroner baypas operasyonu yapılan hipertansiflerde 5-yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır (73).

Hipertansiyonda koroner kalp hastalığını oluşturan mekanizmalar arasında, sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksekliği yanında, endotel disfonksiyonu, anjiyotensin II aktivitesinin artışı, lipoprotein(a) yüksekliği

vardır. Yüksek-normal kan basıncı olanlarda da kardiyovasküler hastalık riski yüksektir (74).

Hipertansiyonda koroner kalp hastalığı riskinin arttığını gösteren etkenler şunlardır: nabız basıncında artış, mikroalbuminüri (günde 30–300 mg), hiperürisemi, sol ventrikül hipertrofisi, dislipidemi, DM, obezitenin varlığı ve C-reaktif protein yüksekliği (CRP) (75).

Diyabetes Mellitus: Toplumumuzda prevalansı kaygı verici biçimde artma eğiliminde olan “Diyabetes Mellitus” kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi artıran en önemli risk faktörlerinden biri olarak günümüzde koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilmektedir. Diyabetik olgularda ateroskleroz daha sık ve erken yaşta görülmektedir. Diyabet özellikle kadınlarda yaş ve menapozdan bağımsız olarak koroner arter hastalığı riskini artırmaktadır. Koroner arter hastalığı sıklığı diyabetik erkeklerde 2, kadınlarda 4 kat fazladır. Miyokard enfarktüsü geçirmiş diyabetik olgularda hastane içi mortalitenin diyabeti olmayanlara göre %50 daha fazla ve 2 yıllık mortalitenin 2 kat sık olduğu saptanmıştır (76, 77).

Her ne kadar tip 2 DM’li hastalarda hipergliseminin kontrolünün aterosklerotik vasküler komplikasyonları azaltabileceği henüz açık olarak gösterilememişse de, mikrovasküler hastalık ve diğer diyabetik komplikasyonlar üzerinde olumlu etkileri vardır (78). Amerikan Diyabet Derneği’nin önerilerine uygun olarak açlık kan şekerinin 120 mg/dL ve HbA1c düzeyinin %7’nin altında tutulmasında yarar vardır. HbA1c’de sağlanan %1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda %30 azalma sağladığı gösterilmiştir (79).

Diyabetik olgularda vasküler komplikasyonların gelişiminde hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür ve diyabeti olmayanlara göre hipertansiyon 2 kat daha sıktır. Hem makrovasküler, hem de mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir (80). Özellikle proteinürisi olan diyabetik bireylerde agresif kan basıncı kontrolü çok önemlidir. Hipertansiyonu olan diyabetiklerde ilk seçenek ilaç olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim İnhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kullanılması uygundur (81–84). DM’nin

aterojenik etkileri arasında; (i) Yüksek yoğunluklu lipoprotein - kolesterol (HDL-K)'ü düşürmesi, düşük yoğunluklu lipoprotein - kolesterol (LDL-K)'ü ve trigliseridi yükseltmesi, (ii) küçük yoğun LDL-K'ü yükseltmesi, lipoprotein a [Lp(a)]'yı yükseltmesi, (iii) hiperinsülinemi, (iv) endotel fonksiyonunu bozması, (v) plazminojen aktivasyonu inhibitörü (PAI-1)'nü yükseltmesi ve (vi) fibrinojeni ve trombosit agregasyonunu artırması sayılabilir (85, 86). İyi kontrol altında olmayan diyabette tipik olarak trigliserid yüksekliği ve HDL-Kolesterol düşüklüğü bulunur. Trigliserid yüksekliği LDL kolesterol metabolizmasını etkileyerek aterojenik olan daha küçük ve yoğun LDL partiküllerinin oluşmasına yol açar. Diyabetik dislipidemide insülin direnci rol oynar. Koroner kalp hastalığı gelişme riskinin yüksek olmasından dolayı diyabetik hastalarda kan lipid düzeylerinin kontrolünde koroner kalp hastalarına benzer tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır.

Obezite: Morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olan obezite artık bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obezite ölçütü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ) [ağırlık (kilo)/boy'un (m) karesi] ölçütüyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamada VKİ:18.5–24.9 normal, 25–29.9 kilo fazlalığı, ≥ 30 obezite, ≥ 40 kg/m² ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır (87). VKİ'deki bir birimlik artış koroner arter hastalığı mortalitesinde %4–5 artışa neden olmaktadır. Obezite genel mortalitede de artışa yol açmaktadır. Ayrıca, obez bireylerde CRP ve lipoprotein(a) düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (87–89). Karın içindeki yağ kitlesinin artması ile karakterli abdominal obezite kardiyovasküler riski özellikle artıran bir alt grubu oluşturmaktadır. Abdominal obezite sıklıkla metabolik sendromun bir unsuru olup insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü ile birliktedir (90). Obezite toplumumuzda sıklığı giderek artan bir risk faktörüdür. Fazla kilolu ve obez kişiler mutlaka kalori kısıtlaması ve düzenli fizik egzersiz ile kilolarını verme yönünde teşvik edilmelidir.

Artmış KVH Riski İle İlişkili Yaşam Tarzları: Ruhi depresyon, kaygı durumu, düşmanlık duygusu ve sosyal yalnızlık gibi psikososyal etkenler, hem sigara içme gibi riskli davranışlara eşlik etmesi yanında, hem de

sempatik sinir sistemini aktive etmeyi de içeren doğrudan fizyopatolojik mekanizmalar yoluyla koroner kalp hastalığı riskini artırır. Akut miyokard enfarktüsü sonrası ciddi bir depresyon öyküsü, gelecekteki koroner kalp hastalığı olay riskinin çok güçlü (yaklaşık 6 kat yükselten) bir bağımsız öngördürücüsüdür (91–94). Düşmanlık veya öfke ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (95,96). Buna karşılık, bazı hayat tarzı faktörleri kardiyoprotektif niteliktedir.

Diyet: Epidemiyolojik veriler, kolesterolden ve hayvansal yağlardan yüksek diyet tüketen toplumlarda KVH riskinin yüksek olduğunu göstermiştir. Batı tipi diyetin zararlı etkilerini, doymuş yağlar, diyetdeki kolesterol, LDL kolesterol ve sodyum, vücut ağırlığı, diyabet ve kan basıncı gibi geleneksel risk faktörleri üzerinden gösterdiği düşünülmüştür. Kolesterolden ve sodyumdan düşük, tekli doymamış yağ, sebze, meyve ve balıktan zengin diyetin belirgin ve bağımsız yararı aterojenik diyetin ayrı ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Fiziksel Aktivite Yetersizliği: Fiziksel aktivite azlığı (sedanter yaşam tarzı), koroner kalp hastalığı için önemli, bağımsız bir risk faktörüdür (97, 99). Egzersiz azlığında harcanan kalori azaldığından, şişmanlığın yanı sıra insülin direnci, kan lipid bozuklukları, hipertansiyon gibi risk faktörleri ortaya çıkmakta, kardiyovasküler fonksiyonel kapasite azalmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta (100), LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL-kolesterol düzeyleri yükselmekte, insüline duyarlılık artmakta, kan basıncı düşmekte, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artmaktadır; bu olumlu etkiler koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır (101–107).

Aşırı Alkol Tüketimi: KAH ile alkol tüketimi arasında J-şeklinde bir ilişki saptanmıştır. Koruyucu etki düşük seviyelerdeki tüketim ile belirgin olup, ağır alkol alımı ile zararlı etkiler ortaya çıkar (108). Orta derecedeki alkol alımının faydalı etkisi; Total HDL kolesterol seviyelerini artırmasına, fibrinolitik fonksiyonlarda ve trombosit agregasyonuna olan yararlı etkisine bağlanmaktadır. Ağır alkol tüketimi artmış kardiyomyopati, ani ölüm ve

hemorajik inme riskine bağlı olarak total kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (109).

Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Yukarıda bahsedilen risk faktörlerine ilave olarak bazı faktörlerinde damar hastalıklarının habercisi oldukları tespit edilmiştir. Bu faktörlere sahip olan sağlıklı ve diğer risk faktörleri olmayan bireyler konusunda da dikkatli olunması önerilmektedir.

I-Hiperhomosisteinemi: Homosistein diyetle bulunmayan non-esansiyel bir aminoasittir. Diyetle alınan metionin hücre boşluğunda vitamin B6 ve B12 ko-faktörlüğü ile homosisteine dönüştürülür. Artmış homosistein seviyelerinin düz kas hücre proliferasyonu ve endotel hasarı veya disfonksiyonu yoluyla ateroskleroza neden olduğuna inanılır (110–112). Retrospektif ve prospektif bazı çalışmalarda ateroskleroz ile hiperhomosisteinemi arasındaki bağlantı gösterilmiştir (113–115). Homosistein seviyesindeki her 5 µmol/L'lik artış kardiyovasküler risk artışı ile beraber total kolesterol seviyesinde 20 mg/dl artışa neden olur (110–117). Hiperhomosisteineminin bağımsız bir risk faktörü olduğuna inanılmasına karşın bu durumun tedavisinin primer ve sekonder kardiyovasküler korumadaki yardımı hakkında net bir bilgi yoktur.

II-İnfeksiyöz Ajanlar: Hem virüslerin hem de bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların aterosklerotik plakların ilerlemesinde rol aldıkları düşünölmektedir. Özellikle Chlamydia Pneumoniae, Helicobacter Pylori, Herpes Simplex Virus (HSV), Cytomegalo Virus (CMV) ve Coxsaki virüsler başlıca suçlanan patojenlerdir. Coxsaki virüslerin perikardit ve kardiyomyopati nedeni olduklarına inanılır, fakat KAH ile ilişkisi gösterilememiştir (118–120).

III-İnflamatuvar Belirteçler: Bazı inflamatuvar belirteçlerin (Hs-CRP, Fibrinojen, Serum amiloid A, myeloperoksidaz) aterosklerozun belirteci olduğu düşünölmektedir. Bu belirteçlerin serumdan tespiti, kardiyovasküler olay riskinin belirlenmesinde ve primer ve sekonder korumanın prognozunda

yardımcıdır (121). Kardiyovasküler riski belirleme yönünden en çok incelenen inflamatuvar markırlar CRP ve fibrinojen'dir. Fibrinojen interlökin-6 ile stimüle edilerek direkt koagülasyona etki eder. CRP ise kompleman aktivasyonu (122), Tlenfosit nedenli endotel hasarı (123) ve protrombik doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi adhezyon moleküllerini artırarak (124) etki eder. Bir büyük çalışmada yüksek CRP'li kişilerde miyokard enfarktüsü riskini 3 kat, inme riskini 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (125).

IV-Lipoprotein (A) [Lp(A)] Fazlalığı: Lp(a) disülfid bağı ile apoprotein a polipeptid zincirine bağlanmış olan LDL partikülünden oluşmaktadır. Lp(a) plazminojen için yarışmalı bir inhibitör olup endojen fibrinolizisi baskıladığı öne sürülmüştür. Lp(a) seviyelerinin yüksek bulunması; KAH, miyokard enfarktüsü, beyin damar hastalığı, periferik damar hastalığı, balon anjiyoplasti sonrası restenoz veya safen ven baypas greft operasyonu sonrası restenoz arasında bağımsız bir ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (126).

V-Renal yetmezlik: Yeni koroner risk faktörleri arasında sayılan renal yetmezlikli hastalarda, gerek ateroskleroz ile olan neden sonuç ilişkisi gerekse de diğer koroner risk faktörleri ile beraber görülme sıklığı nedeniyle koroner arter hastalığı daha sık görülmektedir.

Karotis İntima Mediya Kalınlığı

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki lümeni çevreleyen tabaka intimadır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve insan intimasına özel olarak az sayıda düz kas hücrelerinden oluşur. İntima kalınlığı mekanik stresin değişkenliğine bağlı olarak yerel farklılıklar gösterir (127). Kan akımının oluşturduğu mekanik stresin fazla olduğu bölgelerde, düz kas hücreleri uyarılır ve bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikanları üretirler; bu bölgelerde bebeklikten itibaren az sayıda makrofajlar da belirmeye başlar. Unutulmaması gereken nokta, kan akımına uyum nedeniyle oluşan bu kalınlaşmanın, damar lümenini kesinlikle daraltmadığıdır. Ancak ilginç olarak

bu bölgeler ateroskleroza yüksek derecede yatkınlık gösteren kesimlerdir (128). Sol koroner arterin, karotis arterinin ve abdominal aortun distal kesimlerindeki çatıllanma yerleri en tipik örneklerdir. İntimadan internal elastik membran ile ayrılan orta tabakaya mediya adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Adventisyadan eksternal elastik membran ile ayrılır. En dış tabaka ise adventisyadır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen lifler, vaza vazorum ve sinir uçlarından oluşur (129).

Karotis İntima Mediya kalınlığı (İMK), ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür (130). Ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı, 1990'lı yıllardan itibaren İMK ölçümünde karotis arterinin kullanılmasına başlanılmıştır. O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda karotis İMK ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (131).

Karotis İMK'nin ultrason ile gösterilmesi intima ile mediyayı birbirinden ayıramaz. İMK'nin artışı, intima ve mediya tabakalarının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (132). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz; medyanın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz, çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (Mİ veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde risk faktörlerinin bulunması, bu ilerlemeyi hızlandırır. Bu nedenle, erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi, risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler, İMK'nin artması ve arterlerin vazodilatatör fonksiyonlarının bozulmasıdır (133).

Bazı damarlar ateroskleroza daha eğilimli iken, aterosklerozun lokal veya tek bir alana kısıtlı kalması oldukça nadirdir. Aynı zamanda bir arteriyel bölgede hastalığa ait klinik belirtilerin ortaya çıkması, diğer arteriyel bölgelerde de klinik olayları kuvvetli bir şekilde belirlemektedir. İMK

ölçümüyle, ilgi duyulan vasküler bölgenin uzağındaki bir bölgeden ölçüm yapılarak, o vasküler bölgeye ait bilgi verilebilmektedir. En sık karotid arter hastalığı ile koroner arter hastalığı arasında ki ilişki incelenmiş olup, bazı çalışmalarda da kapak kalsifikasyonu ile arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (134).

B-mod ultrasonografi noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle, bireylerdeki aterosklerotik yükün değerlendirilmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-mod ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve mediyanın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (135). Karotis arterlerinin 2 boyutlu görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı, eko veren anatomik geçiş bölgesine denk gelmektedir. Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. İMK'nin ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise mediya-adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMK'nin ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir. Adventisya, mediyaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-mediya sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakalarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır (136).

Karotis İMK ölçümü kalp ritminden etkilenmediğinden, ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir. İMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, İMK'nin ise en geniş olduğu an yapılır.

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25–1.0 mm olarak kabul edilir. İMK yaşla ilişkilidir, yıllık 0.01–0.02 mm artış gösterir (137). Bazı çalışmalarda

İMK'ya anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır. İMK progresyon hızında ise 0.02–0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (138). İMK yaygınlığı ve derecesi, kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik KAH'nin yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. KAH ve inme gelişme riskini belirleyebilmiştir. Birçok çalışmada, İMK ile KAH sıklığı arasında ilişki tespit edilmiştir (128, 131). Cardiovascular Health Study (CHS) çalışmasında, kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. Bu çalışmada, İMK arttıkça yıllık inme ve KAH insidansının arttığı tespit edilmiştir (139). Rotterdam çalışmasında, 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve karotis İMK'de 0.163 mm'lik bir artışın, miyokard enfarktüsü (Mİ) görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Kardiyovasküler risk faktörlerine göre bir ayarlama yapıldığında, bu risk 1.25 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada İMK, yaş, erkek cinsiyet, VKİ, sistolik kan basıncı, hipertansiyon, total kolesterol, diyabet arasında pozitif bir ilişki; HDL seviyeleri ile ters bir ilişki saptanmıştır (140). Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasında da, İMK ile Mİ ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada bilinen inme ve KAH olmayan 45–64 yaş arasındaki 15792 kişi ile 9 yıl arasında takip edilmiştir. İMK ölçümleri, ana karotis arteri, internal karotis arteri ve bifürkasyonun uzak duvarından alınmıştır. Çalışma sonunda, karotis İMK ile KAH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki, risk faktörlerine göre ayarlama yapıldığında, bir miktar azalsa da tamamen ortadan kalkmamıştır. Mİ'yi belirlemede, ana karotis arteri diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur; ayrıca İMK yaş, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara, LDL-kolesterol ile ilişkili bulunmuştur (141).

Çalışmanın amacı, hastaların koroner arter risk faktörleri ile karotis intima mediya kalınlıklarını, biyokimyasal kan değerlerini ve kullandıkları ilaçlarla beraber göz dibi muayene bulgularını değerlendirmek idi. Böylelikle invaziv olmayan göz dibi muayenesinin, yüksek riskli hastaların belirlenmesindeki etkinliğinin araştırması hedeflenmekteydi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Şubat 2009 - Ocak 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve daha önceden koroner anjiyografi (KAG) ile koroner arter hastalığı tanısı konmuş olan yüz hasta alındı. Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20 Ocak 2009 tarih ve 2009-1/70 No'lu kararı ile onaylandı ve bu protokole göre hastaların onamı alındı.

Katılımcıların 35 yaşın üzerinde ve 75 yaşın altında olması, koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığının saptanması çalışmaya dâhil edilme kriterleri olarak yeterli bulundu. Hastalardan; (i) koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı ekarte edilen, (ii) 35 yaş altı ve (iii) 75 yaş ve üzerindeki koroner arter hastaları çalışmaya alınmadı.

Hastalar kardiyoloji polikliniğinde değerlendirildi. Hastaların ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Eşlik eden hastalıkları ve varsa kullandığı ilaçlar kaydedildi. Biyokimyasal tetkikler oniki saatlik açlık sonrası yapıldı; venöz kan örneklerinde serum total kolesterol (T.Kol), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), üre, kreatinin, sodyum, potasyum, sedimantasyon, hemoglobin (Hb) , HbA1c, serum reaktif protein (CRP) ve açlık kan şekeri ölçüldü. LDL kolesterol (LDL-K), Friedewald formülü ile hesaplandı ($LDL\ Kol = T. Kol. - (HDL\ Kol. + TG/5)$) (142).

Koroner Anjiyografinin Değerlendirilmesi

Koroner arter hastalığının objektif kriteri olarak; koroner anjiyografide sol ön inen, sirkümfleks, sağ koroner arter ya da bunların ana dallarında lümeni %25'ten fazla daraltan aterosklerotik lezyon varlığının tespiti kabul edildi (143). Koroner anjiyografide herhangi bir epikardiyal koroner arterde veya çapı 2.0 mm'den büyük olan ve büyük bir miyokard alanını besleyen herhangi bir yan dalda, %50'den fazla darlığa sebep olan lezyonlar tek damar hastalığı olarak değerlendirildi. Herhangi iki epikardiyal koroner arterde veya

bir epikardiyal ve gelişmiş bir yan dalda veya iki gelişmiş (çapı 2.0 mm'den büyük olan ve büyük bir miyokard alanını besleyen) yan dalda %50'den fazla darlık tespit edilenler iki damar hastalığı olarak değerlendirilirken, üç epikardiyal koroner arterde ve/veya gelişmiş yan dallarında %50'den fazla darlık oluşanlar üç damar hastalığı olarak kabul edildi. Epikardiyal koroner arterlerde %50'den daha az darlığı mevcut olanlar ve/veya çapı 2 mm'den küçük olan ve küçük bir miyokard alanını besleyen yan dal hastalığı olanlar non-kritik koroner arter hastalığı olarak değerlendirildi. Ayrıca aterosklerotik bir zeminde gelişen ve ciddi bir darlığı mevcut bulunmayan koroner ektazi tespit edilen hastalar da çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan katılımcılar arasında Koroner Arter Baypas Grefti (KABG) ve Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) uygulanan hastalar da mevcut olup, greft sayıları ve perkütan girişim yapılan koroner arter sayılarına göre tek damar, iki damar, üç damar ve dört damar hastalığı olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalarda koroner risk faktörleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Koroner Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Cinsiyet: Erkek ve kadın hastalar ayrı gruplarda değerlendirildi.

Sigara içme durumu: Sigara kullanımı ise son oniki ay içinde düzenli sigara kullanımının varlığı olarak tanımlandı. Hastalar sigara içen ve içmeyen olarak iki grupta değerlendirildi.

Obezite: vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m² olması şeklinde tanımlandı.

Aile hikayesi: Aile hikâyesi olan ve olmayan şeklinde iki grupta değerlendirildi. Birinci derece erkek akrabalarında 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı varlığında aile hikâyesi pozitif olarak kabul edildi.

Hipertansiyon: Hastaların kan basıncı değerleri on dakika istirahat sonrası, oturur pozisyonda, sağ koldan, uygun manşon boyutu kullanılarak ölçüldü. İki dakika ara ile iki ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı. SKB ≥ 140

mmHg ve/ veya DKB ≥ 90 mmHg'dan yüksek olan hastalar ile antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi (144).

Hiperlipidemi: Hiperlipidemi tanımlaması için ATP III kılavuzu kullanıldı. Daha önceden hiperlipidemi tanısı alan ve lipid düşürücü tedavi alanlar ile hiperlipidemisi olmayanlar şeklinde iki grupta değerlendirildi

Diyabetes Mellitus: Daha önceden Diyabetes Mellitus tanısı olan ve/veya anti-diyabetik ilaç kullananlar ile DM'si olmayanlar şeklinde iki grupta değerlendirildi.

Fonksiyonel kapasite: New York Kalp Cemiyeti'nin sınıflama sistemine göre dört grupta değerlendirildi.

Boy-Kilo: Hastanın yakın zamanda ölçüm yaparak ifade ettiği değerler alındı, boy-kilo değerlerini bilmeyen hastalarda kalibrasyonu yapılmış tartı ile değerler tespit edildi.

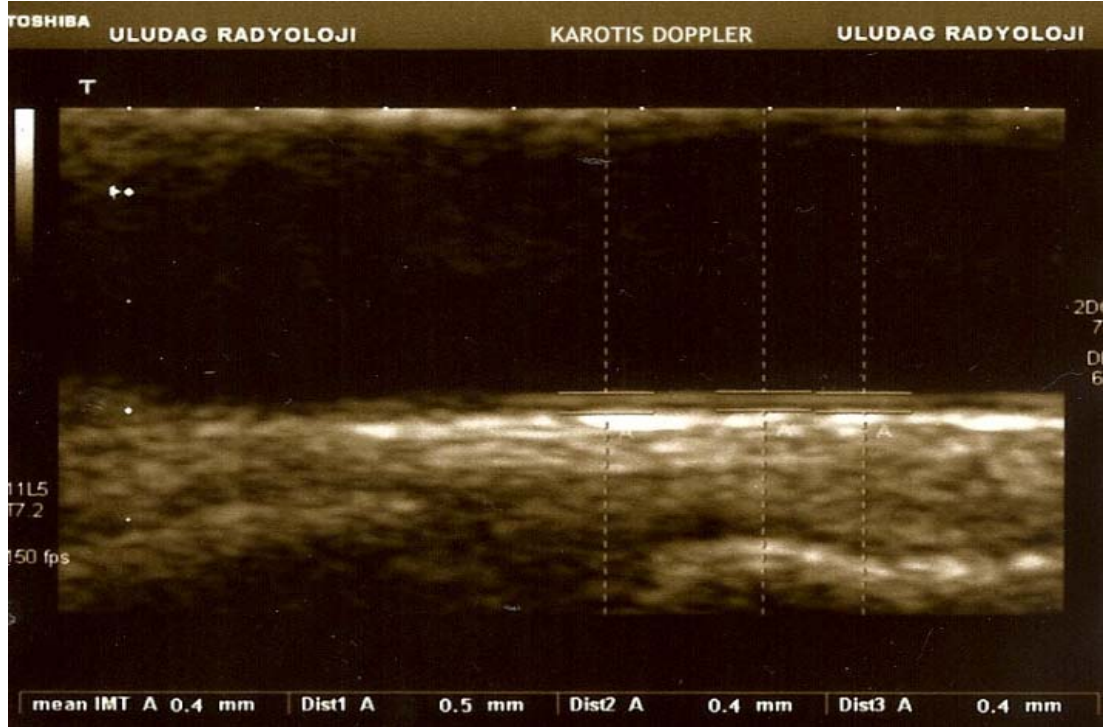
Göz Dibi Değerlendirilmesi

Hastalar göz hastalıkları retina polikliniğinde değerlendirildi. Hastaların her iki gözüne aynı göz hastalıkları uzmanı tarafından Zeiss FF 450 Plus IR fundus kamera (Carl Zeiss, Meditec Inc. Jena, Germany) ile göz dibi muayenesi yapıldı. İşlem öncesi hastaların her iki gözü Tropamid Fort %1'lik göz damlası ile dilate edildi.

Karotis İMK Değerlendirilmesi

Karotis İMK için hastalar supin pozisyonda incelendi. Ultrasonografi incelemelerinin hepsi aynı radyolog tarafından yapıldı. 11MHz elektronik lineer probe kullanıldı. (Aplio, Toshiba-Japan). Bütün hastalar her iki arteria karotis kommunis, internal karotid arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfoloji açısından incelendi. Aterosklerotik plak varlığı, İMK ayrı olarak değerlendirmeye alındı. Karotis bifurkasyonunun 1cm.lik proksimali hedef alınarak yalnızca arka (uzak) duvar değerlendirildi. İMK ölçümleri yapıldı (Şekil-4). Üç ayrı tarama açısı kullanıldı: Anterior oblik, lateral, posterior

oblik. Bu açılardan elde edilen verilerin ortalaması alındı. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü.



Şekil-4: Karotis İMK'nin ölçümü.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel değerlendirme Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 13.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi kullanıldı. İki'den fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson korelasyon katsayısı ve Fisher'in Ki-Kare Testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve daha önceden koroner anjiyografi (KAG) ile koroner arter hastalığı tanısı konmuş olan yüz hasta dâhil edildi.

Hastaların yaş ortalaması $58,25 \pm 7,1$ yıl olup, çalışma popülasyonu 72 (%72) erkek ile 28 (%28) kadın hastadan oluşmakta idi. Koroner arter hastalığı risk faktörleri yönünden hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite yüksek oranda idi. %70 hasta hipertansif olarak saptandı. Sigara kullananların sayısı yirmi bir (%21) iken, ailede erken KAH öyküsü olanların oranı ise %22 idi. NYHA'ya göre 89 hastanın fonksiyonel kapasitesi sınıf I iken, 11 hastanın fonksiyonel kapasitesi sınıf II idi. Çalışma popülasyonunda fonksiyonel kapasitesi sınıf III ve IV olan hasta yoktu.

Olguların ortalama sistolik kan basıncı $133 \pm 17,7$ mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı $77,7 \pm 12,2$ mmHg olarak ölçüldü. VKİ ortalama değeri ise $29,1 \pm 4,4$ kg/m² idi. Olguların ortalama olarak açlık kan şekeri değeri $109 \pm 4,8$ mg/dL, üre $35,56 \pm 1,8$ mg/dL, kreatinin $1,03 \pm 0,43$ mg/dL, HbA1c $6,4 \pm 1,3$ CRP $0,71 \pm 0,09$ mg/L, hemoglobin $13,2 \pm 2,3$ mg/dL, sedimentasyon $16,85 \pm 1,37$ mm/saat, total kolesterol $173,81 \pm 43,6$ mg/dL, LDL-K $102,48 \pm 33,8$ mg/dL, HDL-K değeri $40,88 \pm 9,9$ mg/dL ve trigliserid ise $153,87 \pm 77,5$ mg/dL bulundu. Çalışma popülasyonundaki tüm hastaların klinik özellikleri ile başlangıç biyokimyasal değerleri Tablo-4 ve Tablo-5'te verildi.

Tablo-4: Olguların temel klinik özellikleri.

Özellik	Sayı (oran)
Erkek cinsiyet	72 (%72)
Kadın cinsiyet	28 (%28)
Hipertansiyon	70 (%70)
Sigara kullanımı	21 (%21)
Ailede erken KAH öyküsü	22 (%22)
Diyabet	26 (%26)
Hiperlipidemi	96 (%96)
FK sınıf I	89 (%89)
FK sınıf II	11(%11)

FK: Fonksiyonel kapasite, KAH:Koroner Arter Hastalığı

Tablo-5: Tüm olguların temel klinik özellikleri ve başlangıç biyokimyasal değerleri.

Özellik	Ortalama Değer
Yaş (yıl)	58,25 ± 7,1
Bel çevresi (cm)	104,81±10,2
Kalça çevresi (cm)	106,67±9,4
VKİ (kg/m ²)	29,1 ± 4,4
SKB (mmHg)	133 ± 17,7
DKB (mmHg)	77,7 ± 12,2
AKŞ (mg/dL)	109 ± 4,8
Üre (mg/dL)	35,56 ± 1,8
Kreatinin (mg/dL)	1,03 ± 0,43
HbA1c (%)	6,4 ± 1,3
Total kolesterol (mg/dL)	173,81 ± 43,6
HDL (mg/dL) kolesterol	40,88 ± 9,9
LDL (mg/dL) kolesterol	102,48 ± 33,8
TG (mg/dL)	153,87± 77,5
CRP (mg/L)	0,71 ± 0,09
Sedimantasyon (mm/saat)	16,85 ± 1,37
Hemoglobin (mg/dL)	13,2 ± 2,3

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, CRP: Serum Reaktif Protein. Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir.

Olgular içerisinde aspirin (%81), β- blokeri (%77), statin (%84) ve nitrat (%57) kullanan hasta oranı yüksek idi (Tablo-6).

Tablo-6: Hastaların aldıkları ilaçların dağılımı.

Kullanılan İlaç	Sayı (oran)
Aspirin	81 (%81)
Beta- bloker	77 (%77)
ADE inh.	46 (%46)
ARB	24 (%24)
Statin	84 (%84)
Fenofibrat	6 (%6)
Gemfibrozil	2 (%2)
KKB	31 (%31)
Furosemid	8 (%8)
Spironolakton	8 (%8)
Digoksin	3 (%3)
Trimetazidin	22 (%22)
Nitrat	19 (%57)
Klopidogrel	20 (%20)
Tiklopidin	1(%1)
İnsülin	9 (%9)
OAD	20 (%20)

ADE inh: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptörblokeri , KKB: Kalsiyum kanal blokeri, OAD: oral anti- diyabetik Değerler belirtilen ilacı kullanan olgular için sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

Çalışma popülasyonundaki sadece 17 hastada karotis arter intima-media kalınlığı ≥ 1 cm. olarak ölçülürken, hastaların sağ karotis intima-media kalınlığı ortalaması $0,765 \pm 0,15$ mm. iken sol İMK ortalaması $0,779 \pm 0,16$ mm. idi. Sağ ve sol karotis arter intima-media kalınlıkları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Göz dibi muayenesi sonrası hastaların %87'sinde (62 erkek, 25 kadın) aterosklerotik değişiklikler saptandı. Scheie sınıflamasına göre hastaların %54'ünde Evre I ateroskleroz (15 kadın,39 erkek), %32'sinde Evre II ateroskleroz (10 kadın, 22 erkek) ve %1'inde (1 erkek hasta) Evre III ateroskleroz varlığı belirlendi. Göz dibi muayenesinde aterosklerozu olan hastalarla aterosklerozu olmayan hastalar kardiyovasküler risk faktörleri

açısından Ki-Kare Testi uygulanarak yapılarak değerlendirildi. Aterosklerotik retinopatisi olanlarda hipertansiyon daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Benzer olarak hiperlipidemi, aterosklerotik retinopatisi olan hastalarda daha fazla oranda izlendi ($p<0.001$). VKİ oranı da aterosklerotik retinopatili grupta daha yüksek idi ($p<0.001$).

Hastaların %8'inde (5 erkek, 3 kadın) diyabetik retinopati (DR) tesbit edilirken 7 hasta Evre I DR iken, 1 hasta Evre II DR idi. 95 hastada (28 kadın, 67 erkek) hipertansif retinopati saptandı. 53 (%53) hastada Evre I HR (37 erkek, 16 kadın), 30 (%30) hastada Evre II HR (21 erkek, 9 kadın) ve 12 hastada (%12) Evre III HR (9 erkek, 3 kadın) saptandı. DR olan hastaların %27,3'ünün fonksiyonel kapasitesi sınıf II olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Tüm DRT'li hastalar diüretik kullanmaktaydılar ($p=0,001$). Sodyum ve HbA1c düzeyi DRT'si olanlarda daha yüksek iken, hemogloblin düzeyleri daha düşük olarak saptandı ($p<0.001$).

Çalışmadaki diyabetik retinopatili (DR) hastaların büyük kısmı (6/8) çoklu damar hastalığı bulunduğu ve DR'li hastaların tamamında koroner arterlerinde kritik lezyon ya da lezyonların varlığı tesbit edildi.

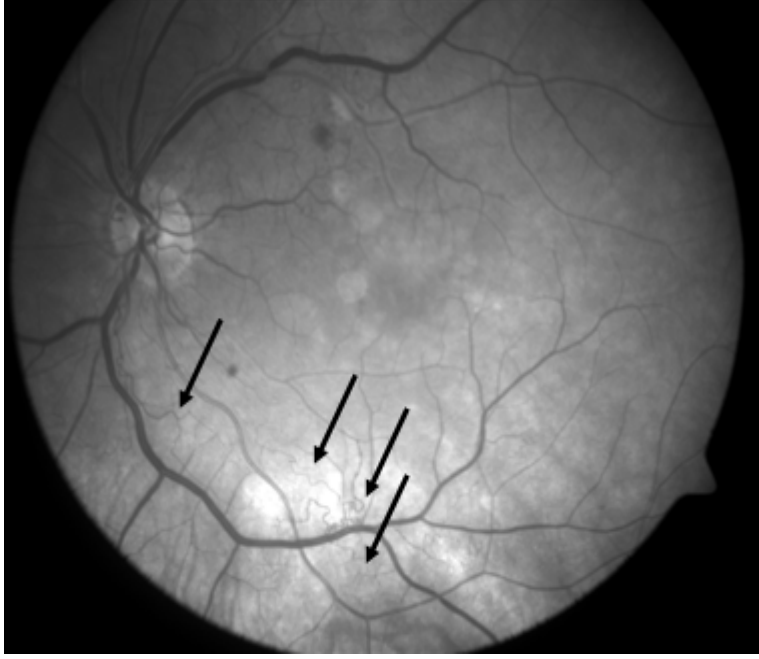
KAH olan katılımcılar ayrıca koroner damar lezyonlarına göre sol inen koroner (LAD), sirkumfleks (Cx) arter ve sağ koroner (RCA) arterler ayrı ayrı olarak ya da bunların kendi aralarındaki kombinasyonları yapılarak göz dibi bulguları ile karşılaştırıldı. Her üç koroner arter arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken LAD ve RCA'da kritik lezyonları olduğu grupta, diğer tüm tekli ve çoklu damar gruplarına göre AR istatistiksel olarak anlamlı azalmaktaydı.

Göz dibi bulgularından druzenoid cisimcikler, sigara kullanmayan hastalarda (%76,2) anlamlı oranda daha fazla saptandı ($p<0.001$). Benzer olarak klopidogrel kullanmayan hastalarda klopidogrel kullananlara göre druzenoid cisimcikler istatistiksel olarak daha fazla idi ($p<0.001$) (Şekil-5).



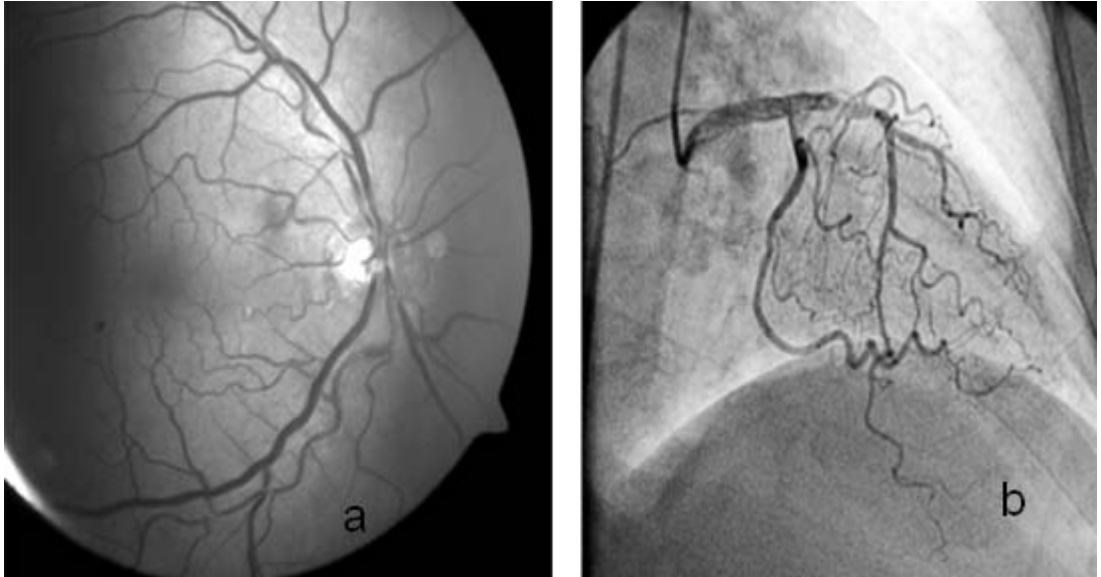
Şekil - 5: Druzenoid Cisimcikler (siyah oklarla gösterilmiştir).

Retinal ven dal okluzyonu 10 hastada (5 kadın, 5 erkek) izlenirken, retinal kollateral oluşumu 11 hastada izlendi (Şekil-6). Bu hastalardan 9'unda hem kollateral gelişimi hem de RVT varlığı tesbit edildi. ASA kullanmayan hastalarda (%26,3), ASA kullananlara göre (%6,2) RVT görülme sıklığı daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Retinal arteriyol damarlarda kollateral gelişen hastaların %36.4'ünün fonksiyonel kapasitesi sınıf II olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). ASA kullanmayan hastalarda, ASA kullanan hastalara göre retinal kollateral gelişimi anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0.001$).



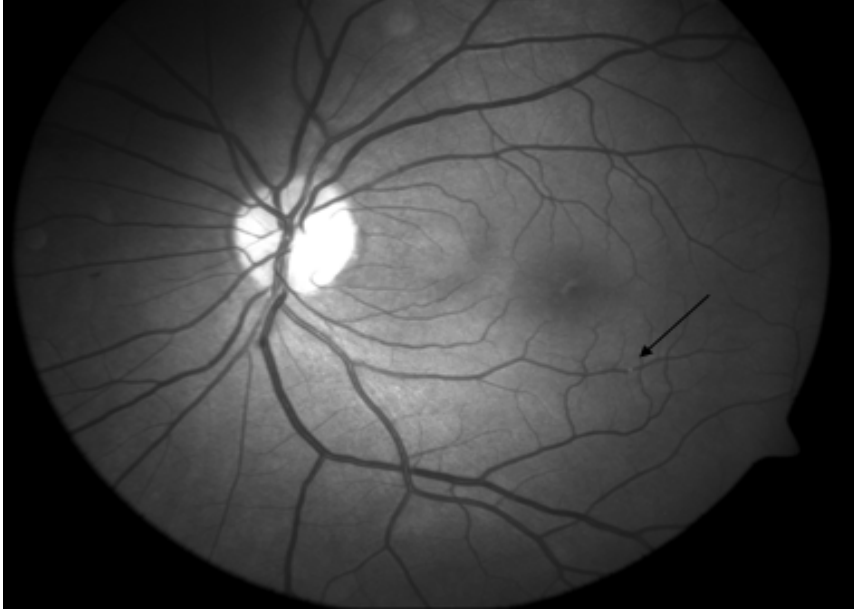
Şekil-6: Venöz kollateraller (Siyah oklarla gösterilmiştir).

Bu çalışmada katılımcıların %65'inde (65/100) retinal tortiosite artışı saptandı. Bu hastaların arasından rastgele on hastanın (beş kadın ve beş erkek) koroner anjiyografilerini incelendi. 10 hastanın 7'sinde (4 kadın, 3 erkek) artmış koroner tortiosite mevcut idi (Şekil-7a ve 7b).



Şekil-7: Retinal vasküler tortiosite (a) ve koroner vasküler tortiosite (b).

Üç hastada da hollenhorst bulgusu izlendi (Şekil-8). Hollenhorst bulgusu olan hastaların sistolik hipertansiyon değeri daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).



Şekil-8: Hollenhorst bulgusu (siyah okla gösterilmiştir).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde en önemli mortalite ve morbidite sebepleri arasında koroner arter hastalığı gelmektedir. Ateroskleroz gelişmesinde birçok etmenin kompleks ilişkisi rol oynamaktadır. Ateroskleroz gelişmesinde ve komplike olmasında önemli rolleri olan hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı gibi geleneksel risk faktörleri, yüksek riskli hastaların belirlenmesinde, takip ve tedavilerinde kolaylık sağlamaktadır. Koroner anjiyografi, koroner arter hastalığı tanısını kesinleştirmek için kullanılan invaziv bir yöntem olarak güncelliğini korumaktadır. Koroner ve serebral dolaşım ile benzer anatomik ve fizyolojik özelliklere sahip olan retinal damarların değerlendirilmesi, göz dibi muayenesi gibi kolaylıkla uygulanabilen ve invaziv olmayan bir yöntemle yapılabilmektedir (11).

Çalışmada koroner anjiyografisi yapılan ve koroner arter hastalığı tanısı alan yüz hastanın bilateral göz dibi muayenesi yapıldı. Hasta popülasyonunu kritik lezyonlu tekli ve çoklu damar hastalarının yanı sıra koroner plakları olan hastalardan da oluşmaktaydı. Bilindiği gibi, retinada saptanan aterosklerotik değişikliklerin koroner arter hastalığı yaygınlığının bir belirteci olabileceği çoğu çalışmada bahsedilmektedir(144,145). The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) databazlı bir çalışmada henüz kalp yetersizliği bulguları olmayan 49 ila 73 yaş arası 11612 katılımcının retinal fotoğrafları çekilmiştir. Bu hastalar 7 yıl takip edilmiş ve retinopati bulguları olan hastalardaki kalp yetersizliği gelişme insidansı değerlendirilmiştir. Henüz KAH, DM ya da hipertansiyon varlığı olmayan retinopatili hastalarda konjestif kalp yetersizliği gelişme riskinin üç kat arttığı saptanmıştır (145). Başka bir çalışmada da retinal vasküler değişikliklerin sol ventrikül kütlesi, volümü ve konsantrik "remodellingi" ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucu olarak; mikrovasküler hastalığın koroner arter hastalığı risk faktörleriyle korele olarak kardiyak "remodelling" oluşumuna katkı sağladığı hipotezini desteklediğini belirtmişlerdir (146).

Çalışmamızda aterosklerotik retinopati (AR) değerlendirmesinde

Scheie sınıflaması kullanılmıştır. Sonuçlarımız AR'nin önceki çalışmalara benzer olarak koroner arter risk faktörleri içerisinde yer alan hipertansiyon, hiperlipidemi ve VKİ ile yakından ilişkili olduğu göstermektedir. Hastalar, koroner arterlerinde kritik darlığı olanlar ve sadece koroner plakları olan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında AR açısından istatistiksel olarak fark izlenmezken; kritik grupta 71 (71/81), kritik olmayan grupta ise 15 hastada (15/18) AR yüksek oranda saptandı. Diğer taraftan çalışmadaki hipertansif retinopati dağılımı da AR dağılımı ile benzerlik göstermekte idi.

Yapılan göz dibi değerlendirmesinde hastaların yarısından fazlasında (%52) retina yüzeyinde noktasal opasiteler görüldü. Fundus kamerayla bu opasitelerin druzenoid cisimcikler olduğu düşünüldü. Çalışmada yüksek oranda tesbit ettiğimiz druzenoid cisimciklerin yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) bağlı oluşan küçük druzenler ve/veya intravasküler kolesterol kristallerinin ekstrasvazasyonu ile retinaya yerleşen partiküller olduğu düşünüldü.

YBMD, 65 yaş ve üzeri toplumda en sık legal körlük nedenidir (147). Tüm çalışmalarda YBMD prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Bu çalışmalarda YBMD'nin 55 yaş öncesinde nadir olduğu, 75 yaş ve üzeri hastalarda daha sık olduğu görülmektedir. Koroid vasküler yatağındaki ateroskleroz, YBMD gelişimi için risk faktörüdür (147). Sigara kullanımı, sistemik hipertansiyon varlığı, dislipidemi YBMD gelişim riskini arttırıcı faktörler olarak kabul edilmektedirler (148,149). Beaver Dam (150) çalışmasında, beş yıllık insidans sonuçlarında sigara kullanımının druzen gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca sistemik hipertansiyonun, makula altındaki kısa arter ve arteriyelleri etkileyerek YBMD gelişmesini kolaylaştırdığı belirtilmektedir (151). Sistolik kan basıncının 155 mmHg ve üzerinde olduğu hastalarda eksudatif YBMD gelişim riskinin anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir (153). Artmış serum lipidleri, koroid damarlarında aterosklerotik etkiyi arttırarak YBMD gelişim riskini arttırmaktadır (147–153). Bazı çalışmalarda, geç YBMD'de kronik inflamatuvar hücrelerin varlığı gösterilmiştir(154–155).

Kardiyovasküler alanda koroner stentleme gibi invaziv girişimlerin artması ve başka endikasyonlar nedeniyle de adenosin difosfat antagonisti özelliğiyle trombosit agregasyonunu inhibe eden klopidogrel kullanım sıklığı artmaktadır. Önceki çalışmalarda ASA ve diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçların YBMD riskini azaltıcı etkisi gösterilememiştir (156). Çalışmamızda da benzer olarak druzenoid cisimlerin görüldüğü hastalarda ASA kullananlarla, kullanmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak druzinoid cisimler görülen hastalarda klopidogrel kullanımını incelendiğinde; druzenoid cisimcikler, klopidogrel kullanmayan hastalarda klopidogrel kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla görüldü. Bu nesnelere YBMD'ye bağlı görülen druzen cisimleri olarak kabul edilirse, bu durumda koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli hastalarda klopidogrel'in YBMD gelişimini azalttığını düşündürmektedir.

Önceki çalışmalara benzer olarak da sigara kullanan hastalarda druzenoid cisimcikler istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Böylece, göz dibi muayenesinde benzer bulgulara sahip genç hastalarda ileride oluşabilecek maküla dejenerasyonunun erken bir bulgusu olarak değerlendirilip gerekli önlemler alınabilir.

Diğer açıdan bu opasitelerin kolesterol kristalleri olduğu düşünülebilir ve bu cisimciklerin hipertansiyona sekonder olarak kan-retina bariyerindeki lokalize defektler sonucunda kolesterol kristallerinin retinaya ekstravaze olmuş olduğu yorumu yapılabilir. Bu bulgunun koroner arter hastalığının erken bir belirtisi olabileceği düşünülebilir. Bu konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Bilindiği üzere, arterlerdeki tortiosite artışı, yaşa bağlı ya da vasküler elastik materyaldeki patolojik değişiklikler sebebiyle oluşmaktadır (157–160). Arteriyel değişiklikler özellikle aorta ve koroner arterlerde görülmektedir. Altta yatan bir gen defekti henüz bilinmemektedir. Ateroskleroz, hipertansiyon ve yaşlanmanın arteriyel tortiosite gelişiminde rol oynadıkları bildirilmektedir (161–163). Koroner arterlerdeki tortiosite tanımı için, üç ana koroner damarın en az birinin 3 ve daha fazla yan dal damarında 45 derece ve üstünde açılma olması gerekmektedir. Koroner arterler içinde hipertansiyona ikincil

olarak en sık sirkumfleks arter etkilenir (164). Tortiosite, aterosklerotik arterlerde diğer arterlere göre daha sıktır (165). Koroner tortiosite artışı ile yapılan bir çalışmada koroner arterlerdeki artmış tortiositenin bozulmuş sol ventriküler relaksasyonun bir belirtisi olduğu saptanmıştır (166). Retinal arterlerde de tortiosite artışı gözlenebilmektedir. Bu durumun özellikle diyabetik retinopati, retinal ven oklüzyonu ve retinal vaskülitler gibi retinal patolojilerde sıklıkla gözlemlendiği bilinmektedir.

Retinal tortiosite artışı saptanan 65 hastanın arasından rastgele on hastanın (beş kadın ve beş erkek) koroner anjiyografilerini incelendiğinde 10 hastanın 7'sinde (4 kadın, 3 erkek) artmış koroner tortiosite mevcut idi. Bu 7 hastanın hepsi önceki çalışmalarla benzer olarak evre I ile evre III arası HR'li di. Bu bulgular retinal tortiositenin koroner tortiositeyle ve neticede koroner arter hastalığıyla yakın ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada retina ven dal tıkanıklığı hastaların %10'unda (10 hasta) izlenirken, bu hastalardan dokuzunda retinal venlerde kollateral oluştuğu da saptandı. Yine bu gruptaki hastaların sekizinde retinal tortiosite varlığı mevcuttu. ASA kullanmayan hastalarda beklendiği üzere retina ven dal tıkanıklığı ve kollateral gelişimi anlamlı olarak daha fazla idi. Enflamasyon belirteçlerinden CRP ve sedimantasyon düzeyi ile total kolesterol seviyeleri de retinal venlerde kollateral gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. NYHA'ya göre fonksiyonel kapasiteleri sınıf II olan hastalarda da retinal kollateral varlığı anlamlı olarak yüksek idi. Bu bulgular retina ven dal tıkanıklığı ve kollateral gelişiminin koroner arter hastalığı ve risk faktörleriyle olan yakın ilişkisini göstermektedir.

Çalışmada incelenen bulgulardan bir diğeri de Hollenhorst plakları idi. Hollenhorst plakları, retinal embolinin en sık sebeplerinden birisidir (167). Bunlar turuncu renkli, reflaktil yapıları 10 ila 250 µm uzunluğunda kristal kolesterolleridirler (168, 169). Emboli odağı olarak en sık ülseratif aterosklerotik plaklar ve proksimal karotis arterden kaynaklanırlar. Hollenhorst plakları, ayrıca Kolesterol Embolizasyon Sendromu'nun (KES) göz dibi bulusudur. KES; aorta ve majör dallarının aterosklerotik plaklarından kopan kolesterol kristallerinin böbrek, deri, beyin, göz, gastrointestinal sistem

ve ekstremiteler gibi birçok organa embolizasyonu sonucunda ortaya çıkan ve birçok sistemi etkileyebilen bir hastalıktır. Majör damar anjiyografisi ve anjiyoplastisi, koroner baypas operasyonu dâhil vasküler cerrahi girişimler, kardiyopulmoner resusitasyon, antikoagülan kullanımı ve trombolitik tedaviyi takiben görülebilmeye karşın spontan olarak da görülebileceği bildirilmiştir (170, 171). En sık tesbit edilen neden femoral arter yoluyla yapılan anjiyografi işlemidir (173). Hastaların yaklaşık üçte birinde birkaç saat veya birkaç hafta öncesinde tetikleyici faktörlere maruz kalma öyküsü vardır. Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha sık görülür. Yaşla birlikte sıklığı artar. 50 yaşın altında görülmesi nadirdir. KES risk faktörleri; hipertansiyon, diyabetes mellitus, aort anevrizması ve aterosklerotik hastalıktır (174). Çalışmamızda 3 hastada (1 kadın 2 erkek) Hollenhorst plakları saptandı. Bu hastalardan birisinde trombolitik tedavisi, diğerinde ise koroner baypas operasyonu geçirme hikâyesi mevcuttu. Her üç hastada hipertansif idi. Oftalmik muayenede Hollenhorst plakları mevcut olan hastalar morbidite ve mortalite açısından yüksek risk grubuna girmektedirler. Trombolitik ajanlarla ilgili KES sendromunu açıklayan en uygun mekanizma; trombolitik ajanlarla koruyucu trombin pıhtısının çözünmesi ve subintimal kanama nedeniyle kolesterol kristallerinin serbestleşmesidir (172). Bu nedenle, yaygın aterosklerotik hastalığı olanlarda streptokinaz ve doku plazminojen aktivatörü uygulaması sonrası bu sendromun gelişme riski artmıştır (175). Warfarin ve heparin kullanımı sonrası ortaya çıkan kolesterol emboli olguları da bildirilmiştir. Özellikle koroner arter hastalığı tanı ve tedavisi için yapılan invaziv girişimlerde akut renal yetersizliği tablosu gelişen vakalarda ayırıcı tanıda KES de düşünülmelidir. Bu tarz hastalarda basit bir göz dibi muayenesi ile görülebilecek Hollenhorst plakları hastalarda kolesterol embolisini akla getirmelidir. Çalışmada ateroskleroz üzerine yoğunlaştığı için bu plakların görülme sıklığı açısından net bilgi vermeyebilir. Bu nedenle daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

İMK, koroner arterleri de içine alan generalize aterosklerotik sürecin bir göstergesidir. KAH'ın birçok risk faktörü ile olan ilişkisi mevcut olması da aterosklerozun ortak patofizyolojik mekanizmaları göstermektedir (175).

ARIC çalışmasında 6–9 yıl arası takipte İMK ≥ 1 mm saptanması < 0.6 mm saptanmasına oranla yaklaşık 5 kat daha fazla felç geçirmeyle ilişkili olduğu bulunmuştur (141). Yaptığımız çalışmada hastaların sağ ve sol karotis İMK oranları normal sınırlar arasında izlendi (176). Karotis İMK'da belirgin artış gözlenmemesinin sebeplerinden birisi katılımcıların çoğunun uzun zamandır lipid düşürücü tedavi kullanıyor olması ve yaşam tarzı değişikliğine bağlı olabilir. Karotis arterlerdeki kalsifikasyon ve plak varlığı ile KAH yaygınlığının ve ciddiyeti arasında anlamlı korelasyon bulunmaması karotiste plak ve kalsifikasyon tespitindeki problemler kadar İMK için bahsedilen aterosklerozun değişik arterlerdeki süreç farklılıklarına bağlanabilir. Önceki çalışmalarda karotis intima–mediya kalınlığının azaltan çeşitli tedaviler olduğu gösterilmiştir. ACAPS çalışmasında lovastatin kullanımının karotis İMK'nin kalınlığını azalttığı bildirilmiştir (177). PLAC II çalışmasında pravastatinin karotis İMK'nin azalttığı gösterilmiştir (178). ASAP çalışmasında atorvastatin kullanımının İMK'yi azalttığı saptanırken, simvastatin kullanımının ise İMK üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (179). METEOR çalışmasında ise rosuvastatinin düşük risk grubundaki hastalarda karotis İMK'nin progresyonunu belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir (180). Ayrıca bazı çalışmalarda da karotis İMK'nin KAH varlığı ile zayıf ilişkili olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcuttur (181).

Sonuç olarak göz dibi muayenesi, koroner arter risk faktörleri olan hastaların hipertansiyon ve aterosklerozdan etkilenme derecelerinin tespitinde ve kardiyak hemodinamilerinin değerlendirilmesinde kullanılabilen, koroner anjiyografi bulguları ile uyumluluk gösteren invazif olmayan ve kolay uygulanabilen bir muayene yöntemidir. AR'nin çalışma popülasyonundaki görülme sıklığı göz önüne alındığında, KAH açısından riskli hastalarda mikrovasküler değişikliklerin erken dönemde saptanabileceğini doğrulamaktadır. Diğer yandan HR'nin benzer hastalarda ve yakın oranlarda görülme nedeni aynı fizyopatolojik mekanizmalara sahip olmalarına ve AR evrelemede HR evrelemesine benzerlikler gösteren Scheie sınıflamasını kullanılmasına bağlanmıştır.

Çalışma kontrol grubu (koroner arterleri normal olan hastalar)

olmadan sadece koroner arter hastalarını içermektedir. Koroner arter hastalarındaki retinal mikrovasküler değişikliklerin daha kapsamlı değerlendirilmesi için kontrol gruplu ve daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar gerekmektedir.

Koroner arter hastalıklarının ve kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesinde, kardiyologlarla oftalmologların işbirliği içerisinde çalışması bu hastalıkların tanı ve tedavisine daha etkin bir yaklaşım sağlayabilir. Göz dibi muayenesi koroner arter hastalarında sık olarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. *Circulation* 1999; 99:1132-7.
2. 2nd World Health Report 1999: Making a difference. Geneva: World Health Organization; 1999.
3. Türkiye Kalp Raporu 2000. Türk Kardiyoloji Derneği. İstanbul: Yenilik Basımevi; 2000. 11-25.
4. Napoli C, Glass CK, Witztum JL et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354:1234-41.
5. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:847-53.
6. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:471-4.
7. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:7-14
8. Benfante R, Reed D. Is elevated serum cholesterol a risk factor for coronary disease in the elderly? *JAMA* 1990;263:393-6.
9. Khaw KT, Barrett-Connor E, Suarez L, Criqui MH. Predictors of stroke-associated mortality in the elderly. *Stroke* 1984;15: 244-8.
10. Landau WM. Is cholesterol a risk factor for stroke? *Arch Neurol* 1999;56:1521-4.
11. Apple DJ, Naumann GO. Retina, In: Naumann GO, Apple DJ (eds). *Pathology of the Eye*. New York; Springer-Verlag; 1986; 580-3.
12. Goto I, Katsuki S, Ikui H, et al. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebrovascular diseases. *Stroke* 1975; 6:263-9.
13. Ashton N. The eye in malignant hypertension. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972; 76:17-40.
14. Ashton N, Peltier S, Garner A. Experimental hypertensive retinopathy in the monkey. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1969; 88: 167-86.
15. Wells RE, Herman M, Gorlin R: Microvascular changes in coronary artery disease. *Circulation* 1966; 33-34.
16. Tien Y. Wong, Klein R, Barbara E. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46:59-80.
17. Friedenwald H. The Doyne Memorial Lecture: pathologia matched filter response. *Proc AMIA Symp* 1998; 931-5.
18. Breckenridge A, Dollery CT, Parry EH. Prognosis of treated hypertension. Changes in life expectancy and causes of death between 1952 and 1967. *Q J Med* 1970;39:411-29.
19. Schouten EG, Vandenbroucke JP, van der Heide-Wessel C, van der Heide RM: Retinopathy as an independent indicator of all-causes

- mortality. *Int J Epidemiol* 1986; 15:234–6.
20. Wagener HP, Clay GE, Gipner JF. Classification of retinal lesions in the presence of vascular hypertension. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1947; 45:57–73.
 21. Leishman R. The eye in general vascular diseases: hypertension and arteriosclerosis. *Br J Ophthalmol* 1957;41:641–701.
 22. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF. Essential hypertension: A twenty-year follow-up study. *Circulation* 1966;33: 87–97.
 23. Suzuki Y. Direct measurement of retinal vessel diameter: Comparison with microdensitometric methods based on fundus photographs. *Surv Ophthalmol* 1995;39:57–65.
 24. Suzuki Y, Yoshisuji M [Retinal blood vessel measurement using a line sensor]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1994;98:92–7.
 25. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999;106:2269–80.
 26. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999;150: 263–70.
 27. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1644–50.
 28. Tso MOM, Abrams GW, Jampol LM. Hypertensive retinopathy, choroidopathy, and optic neuropathy: A clinical and pathophysiological approach to classification, in Singer-man LJ, Jampol LM (eds): *Retinal and Choroidal Manifestations of Systemic Disease*. Baltimore, Williams and Wilkins 1991; 79–127.
 29. Van Buchem FSP, van der Heuvel-Aghina J, van der Heuvel J. Hypertension and changes of the fundus oculi. *Acta Med Scand* 1964;176:539–48.
 30. Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 1982;89:1132–45.
 31. Garner A, Ashton N, Tripathi R, et al. Pathogenesis of hypertensive retinopathy. An experimental study in the mononitric hypertension in Nigerians. *Br J Ophthalmol* 1975;59:3–44.
 32. Hayreh SS. Classification of hypertensive fundus changes and their order of appearance. *Ophthalmologica* 1989;198:247–60.
 33. Hayreh SS, Servais GE, Viridi PS. Retinal arteriolar changes in malignant arterial hypertension. *Ophthalmologica* 1989;198:178–96.
 34. Klein R. Retinopathy in a population-based study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992;90:561–94.
 35. Klein R, Klein BE, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 95:329–48; discussion 1997;348–50.
 36. Yu T, Mitchell P, Berry G, et al. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol* 1998;116:83–9.

37. Johnston RL, Brucker AJ, Steinmann W, et al. Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1831–2.
38. Palatini P, Penzo M, Bongiovi S, et al. Role of ophthalmoscopy in arterial hypertension: A problem revisited. *Cardiologia* 1991; 36:713–22.
39. Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24 hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;5:93–8
40. Pontremoli R, Cheli V, Sofia A, et al. Prevalence of micro-and macroalbuminuria and their relationship with other cardiovascular risk factors in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl 6):1995;6–9.
41. Menotti A, Blackburn H, Kromhout D, et al. The inverse relation of average population blood pressure and stroke mortality rates in the seven countries study: A paradox. *Eur J Epidemiol* 1997;13:379–86.
42. Dahlof B, Stenkula S, Hansson L. Hypertensive retinal vascular changes: Relationship to left ventricular hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. *Blood Press* 1992;1:35–44.
43. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994;112:92–8.
44. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Blood pressure, hypertension and retinopathy in a population. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993;91:207–26.
45. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217–28.
46. Kadiri S, Olutade BO. The clinical presentation of malignant hypertension in Nigerians. *J Hum Hypertens* 1991;5:339–43.
47. Michelson EL, Morganroth J, Nichols CW, MacVaugh H. Retinal arteriolar changes as an indicator of coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1979;139:1139–41.
48. Svardsudd K, Wedel H, Aurell E, Tibblin G. Hypertensive eye ground changes. Prevalence, relation to blood pressure and prognostic importance. *Acta Med Scand* 1978;204:159–67.
49. Gillum RF. Retinal arteriolar findings and coronary heart 1966 disease. *Am Heart J* 1991;122:262–3.
50. Paul O, Lepper MH, Phelan WH: a longitudinal study of coronary heart disease. *Circulation* 1963;28:20–31.
51. Manfro WC, Lavinski J, Ferreira Rd, et al. Comparative study of the extension of coronary arteriosclerosis with risk factors and changes in the retinal artery. *Arq Bras Cardiol* 1994;63:185–9.
52. David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increase intraocular pressure. *Ophthalmologica* 1988; 197: 69–74
53. Elisaf, M. The Treatment of Coronary Heart Disease: An Update: Part 1:An Overview of the Risk Factors for Cardiovascular Disease Current

- Medical Research and Opinion 2001;17(1):18-26,
54. McGill HC, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:95–106.
 55. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998 ;338(23):1650-6.
 56. Kuller L, Fisher L, McClelland R, et al. Differences in prevalence of and risk factors for subclinical vascular disease among black and white participants in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(2):28-39
 57. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):538- 45.
 58. Kuller L, Borhani N, Furberg C, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994; 139(12):1164–79.
 59. Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
 60. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. *American Heart Association Circulation.* 1998;12;97(18):1761–2.
 61. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public health perspective. *Annu Rev Nutr.* 1989;9:303–4.
 62. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J.* 1979;42(3):294–303.
 63. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on Detection. Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
 64. Babiak J, Rudel LL. Lipoproteins and atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987; 1:515.
 65. Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis: Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1983; 309:288.
 66. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B ve ark. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8 yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ve bazı etkenlerle ilişkileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi.* 1999; 27:136–143.
 67. Onat A, Şenocak V, Örnek E ve ark. Türkiyede erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara

- içimi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 1991;19:169–177.
68. Wilhelmsson C, Elmfeldt D, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415–19.
 69. Pasternak RC, Grundy TM, Levy D, Thompson PD: Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *JACC* 1996;27:978–990
 70. Kannel WP: Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571–76.
 71. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765–74.
 72. Konrad Jamrozik. Epidemiology of atherosclerotic disease. In: Michael H. Crawford, John P. DiMarco, editors. *Cardiology*. St. Louis: Mosby; 2001; 2:12-14.
 73. Herlitz J, Brandrup-Wogensen G, Karlson BW, et al. Mortality, risk indicators, mode and place of death and symptoms of angina pectoris in the five years after coronary artery bypass grafting in patients with and without a history of hypertension. *Blood Press*, 1999; 8:200-6.
 74. Vasan RS, Larson MG, Leip EG, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Eng J Med* 2001; 345:1291–7.
 75. Amar J, Chamontin B. Cardiovascular risk factors, atherosclerosis and pulse pressure. *Adv Cardiol*. 2007;44:212–22.
 76. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors and 12-yr mortality for men screened in the Multiple Risk Factors Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–44.
 77. Kannel WB: Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985;110:1100–7.
 78. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
 79. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977–86.
 80. UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703–13.
 81. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Study. *Lancet* 2000;355:253–9
 82. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
 83. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. Irbesartan in

- Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–78.
84. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–60.
 85. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 567–574.
 86. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, et al. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case control study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 612–619.
 87. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 2000.
 88. National Task Force on Obesity. Owerweight, obesity and health risk. *Arch Intern Med* 2000;160:898–904.
 89. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer X, Fuster V: Obesity as a risk factor in coronary artery disease. *Am Heart J* 2001;142:1102–7.
 90. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, et al. Visceral obesity in man. Associations with glucose intolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41:826-34.
 91. Hemingway H, Marmot M: Evidence based cardiology: Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318:1460–7.
 92. Miller TQ, Smith TW, Turner CW, Guijarro ML, Hallet AJ: A meta-analytic review of research on hostility and physical health. *Psychol Bull* 1996;119:322–348.
 93. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, et al. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. *Circulation* 1995;92:1720–25.
 94. Ziegelstein RC. Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA* 2001; 286: 1621–27.
 95. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction: a prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992;117:1003–9.
 96. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156:745–52.
 97. Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS Jr. Exercise intensity and longevity in man: the Harvard Alumni Health Study. *JAMA* 1995;273:1179–84.
 98. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273;402–7.

99. Scholler DA, Shay K, Kushner RF. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997;66:239–46.
100. Williams PT. High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996;334:1298–1303
101. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD. Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991;325:147–52.
102. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW. An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002;77:165–73.
103. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454–60.
104. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692–7.
105. Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, Kreimendahl T, Hood WB. Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981;305:1483–9.
106. Blair SN, Kohl HW III, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995;273:1093–8.
107. Coats AJ. Exercise rehabilitation in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:172–177
108. Gazziano JM. Alcohol and Coronary Heart Disease. *Biol Effects Low Level Exposure (News)*;1995;4:1.
109. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogeneous tissue-type plasminogen activator. *JAMA* 1994;272:929.
110. Celejermajer DS, Sorenson K, Ryalls M. Impaired endothelial function occurs in systemic arteries of children with homozygous homocysteinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:854–58.
111. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 1980;18:113–21.
112. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6369–73.
113. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Med Assoc* 1992;268:877–81.
114. Graham JM, Daly LE, Refsum HM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project.

- JAMA 1997;277:1775–81.
115. Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 1998;5:229–32.
 116. Gauthier GM, Keevil JG, McBride PE. The association of homocysteine and coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2003;26:563–68.
 117. Boushey CJ, Beresford SAA, Ommen GS. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intake. *JAMA* 1995;274:1048–57.
 118. Nicholls AC, Thomas M. Coxsackie virus infection in acute myocardial infarction. *Lancet* 1977;1:833–34.
 119. Wood SF, Rogen AS, Bell EJ. Role of coxsackie B viruses in myocardial infarction. *Br Heart J* 1978;40:523–25.
 120. O'Neill D, McArthur JD, Kennedy JA. Coxsackie B virus infection in coronary care unit patients. *J Clin Pathol* 1983;36:658–61.
 121. Rosenson RS, Koenig W. Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:10i–18i.
 122. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999;42:23–30.
 123. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165–68.
 124. Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002;106:136–40.
 125. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–79.
 126. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, Despres J, et al. Is lipoprotein (a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J. Am. Coll. Cardiol* 1998; 31, 519–525.
 127. Mukherjee D. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J*, 2002; 144: 753–9.
 128. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 77–81.
 129. Jadhav UM. Carotid intima media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001; 53: 458–62
 130. 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: 1399–406.
 131. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: A tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 18–21.
 132. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 526–30.
 133. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: Why and how to perform them. *Am Heart J* 2001; 141: 694–

703.

134. Sgorbini L, Scuteri A, Leggio M and Leggio F. Association of mitral annulus calcification, aortic valve calcification with carotid intima media thickness. *Cardiovascular Ultrasound* 2004; 2: 19.
135. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 482–6.
136. Mayo clinic Cardiology Concise Textbook, Joseph G. Murphy, MD; Margarer A. Lloyd, MD. 2005; 687–781.
137. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30: 841–50.
138. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke* 2002; 83–9.
139. O'Leary DH. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N engl J Med*, 1999; 340: 14–22.
140. 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: 1432–7.
141. Chambless LE, heiss G, Folsom Ar, rosamond W, 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: 483–94.
142. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preperative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18: 499–502.
143. Donald S. Baim, William Grossmann. Coronary Angiography. In: Baim Grossmann, editor. *Grossman's Cardiac Catheterization, angiography, and Intervention*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000; 211–257.
144. Eugenia Tedeschi-Reiner, Maja Strozzi, Bosko Skoric and Zeljko Reiner. Relation of Atherosclerotic Changes in Retinal Arteries to the Extent of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107–1109.
145. Tien Y. Wong, Wayne Rosamond, Patricia P. Chang, et al. Retinopathy and Risk of Congestive Heart Failure. *JAMA*. 2005;293(1):128.
146. Ning Cheung, David A, Ronald Klein, et al. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:48–55.
147. Kellin R. Epidemiology. In age-related macular degeneration. In: Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Eds. Philadelphia: Mosby; 1999;31–55.
148. Klein R, Klein BE, Linton KL, DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study: The relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 1993;137:190–200.
149. Smith W, Mitchell P, leeder SR. Smoking and age-related maculopathy: The Blue Mountain Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1518–23
150. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of smoking to the incidence of

- age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:103–10
151. Bischoff PM, Flower RW. High blood pressure in choroidal arteries as a possible pathogenetic mechanism in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1983;96:398–9.
 152. Eye Disease Case-Control Study group: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701–8.
 153. Klein R, Peto T, Bird a, Vannewkirk MR: The Epidemiologic of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:486–95.
 154. Edzard Ernst, Dale E. Hammerschmidt, Ulf Bagge, Arpad Matrai, John A. Dormandy. Leukocytes and the Risk of Ischemic Diseases BS. *JAMA*. 1987;257(17):2318–2324.
 155. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. 2001;20(6):705–32.
 156. William G. Christen, Robert J. Glynn, et al. Age-Related Maculopathy in a Randomized Trial of Low-Dose Aspirin Among US Physicians. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1143–9.
 157. Ertugrul A. Diffuse tortuosity and lengthening of the arteries. *Circulation* 1967;36:400–7.
 158. Soikkonen K, Wolf J, Hietanen J, Mattila K. Three main arteries of the face and their tortuosity. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1991; 29:395–8.
 159. Dobrin PB, Schwarcz TH, Baker WH. Mechanism of arterial and aneurysmal tortuosity. *Surgery* 1988;104:568–71.
 160. E.S. Zegers, B.T.J. Meursing, E.B. Zegers, A.J.M. Oude Ophuis Coronary tortuosity: a long and winding road. *Neth Heart J* 2007;15:191–5.
 161. Leipzig TJ, Dohrmann GJ. The tortuosity or kinked carotid artery: pathogenesis and clinical considerations. *Surg Neurol* 1986;25: 478–86.
 162. Weibel J, Fields WS. Tortuosity, coiling, and kinking of the internal carotid artery: etiology and radiographic anatomy. *Neurology* 1965;15:7–18.
 163. Del Corso L, Moruzzo D, Conte B, et al. Tortuosity, kinking, and coiling of the carotid artery: expression of atherosclerosis or aging? *Angiology* 1998;49: 361–71.
 164. Jakob M, Spasojevic D, Krogmann ON, Wiher H, Hug R, Hess OM. Tortuosity of coronary arteries in chronic pressure and volume overload. *Cath Cardiovasc Diagn* 1996;38:25–31.
 165. Smedby O, Bergstrand L. Tortuosity and atherosclerosis in the femoral artery: What is cause and what is effect? *Ann Biomed Eng* 1996;24:474–80.
 166. O Turgut, A Yilmaz, K Yalta et al. Tortuosity of coronary arteries: an indicator for impaired left ventricular relaxation? *Int J Cardiovascular Imaging* (2007) 23:671–677.
 167. Brown GC, Magargal LE. Central artery obstruction and visual acuity.

- Ophthalmol 1982; 89:14
168. David NJ, Clintworth GK, Freedberg SJ, Dillon M. Fatal atheromatous cerebral embolism associated with bright plaques in the retinal arterioles: report of a case. *Neurology* 1963; 13:708.
 169. Hollenhorst RW, Lensink ER, Whisnant JP. Experimental embolization of the retinal arterioles. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1962; 60:316.
 170. Rhodes JM. Cholesterol crystal embolism: an important "new" diagnosis for the general physician. *Lancet* 1996; 347:1641–6.
 171. Moolenaar W, Lamers BHW. Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. *Arch Intern Med* 1996; 156:653–7.
 172. Scholari F, Brachi M, Valzorio B, et al. Cholesterol atheromatous embolism: An increasingly recognized cause of acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1607–12.
 173. Dupont PJ, Lightstone L, Ckutterbuck EJ, Gaskin G. Lesson of the week: Cholesterol emboli syndrome. *BMJ* 2000; 321:1065–7.
 174. Queen M, Biem JH, Moe GW, Sugar L. Development of cholesterol embolization syndrome after intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:1042–3.
 175. Poli A, Tremoli E, Colombo A et al. Ultrasonographic measurement of the common carotid arterial wall thickness in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 1988;70:253–261
 176. P Nikic, M Savic, V Jakovljevic, D Djuric. Carotid atherosclerosis, coronary atherosclerosis and carotid intima-media thickness in patients with ischemic cerebral disease: Is there any link? *Exp Clin Cardiol* 2006;11(2):102–106.
 177. Probstfield JL, Margitic SE, Byington RP, et al. Results of the primary outcome measure and clinical events from the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study. *Am J Cardiol* 1995;76:47–53.
 178. Crouse III JR, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid arteries – II. *Am J Cardiol* 1995;75:455–9.
 179. Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): A prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001; 357:577–581.
 180. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. METEOR Study Group Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1344–53.
 181. Mark R. Adams, Akihiro Nakagomi, Anthony Keech, et al. Carotid Intima-Media Thickness Is Only Weakly Correlated With the Extent and Severity of Coronary Artery Disease *Circulation*. 1995;92:2127-2134.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

KAH: Koroner Arter Hastalığı

MI: Miyokard Enfarktüsü

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

LDL-K: Düşük Dansiteli Kolesterol

HDL-K: Yüksek Dansiteli Kolesterol

VLDL-K: Çok Düşük Dansiteli Kolesterol

TG: Trigliserid

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

İMK: İntima Mediya Kalınlığı

KAG: Koroner Anjiyografi

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

FK: Fonksiyonel kapasite

HR: Hipertansif Retinopati

DR: Diyabetik Retinopati

AR: Aterosklerotik Retinopati

RVT: Retina Ven Dal Tıkanıklığı

ADE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

HMG CoA: Hidroksi Metil Glutaril Koenzim A

PTKA: Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti

AV: Arterio –Venöz

KES: Kolesterol Embolizasyon Sendromu

NYHA: New York Heart Association

YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde katkıları olan değerli hocalarım; başta tez danışmanım Prof. Dr. Osman Akın Serdar olmak üzere, bölüm başkanımız Prof. Dr. Ali Aydınlar'a, Prof. Dr. Ali Rıza Kazazoğlu'na, Prof. Dr. Ethem Kumbay'a, Prof. Dr. Sümeyye Güllülü'ye, Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa'ya, Doç. Dr. İbrahim Baran'a, Doç. Dr. Bülent Özdemir'e, Yrd. Doç. Dr. Tunay Őentürk'e ve Yrd. Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli'ye teőekkürlerimi sunarım. Uzmanlık tezimdaki yardımlarını esirgemeyen Göz Hastalıkları A.D.'den Prof. Dr.Öner Gelişken'e ve Uzm. Dr. Özgür Yalçınbayır'a, Radyoloji A.D.'den Doç. Dr. Naile Bolca Topal'a, uzmanlık eğitimim boyunca birçok paylaşımda bulunduğum Kardiyoloji A.D. asistan doktor, hemşire ve personeline, desteğini hiç esirgemeyen değerli eşim Dr. Selda Őenbař Doğan'a ve aileme teőekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

17.07.1980 tarihinde Kırşehir'in Kaman ilçesinde doğdum. Ortaokul ve lise tahsilimi aynı ilçede birincilikle tamamlayıp 1997 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim görmeye başladım. 2004 yılında tıp lisans öğrenimini tamamladım. Nisan 2005 TUS sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık ihtisasına başladım. Hala bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir kız babasıyım.