

Koroner Arter Kalsiyum Skor İndeksi ile Karotis ve Yüzeyel Femoral Arterlerin İntima Media Kalınlıkları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Eşref Cem VARDI², Zülkif BOZGEYİK^{a1}, Ahmed Kürşad POYRAZ¹, Mehmet Ruhi ONUR¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ÖZET

Amaç: Agatston skorlama sistemine göre yapılan koroner arter kalsiyum indeksi ile karotis ve yüzeyel femoral arterlerin intima-media kalınlık (İMK)'ları arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya koroner çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi (ÇKBT) yapılmış 75 hasta dahil edildi. Koroner arter kalsiyum skorları iş istasyonu kullanılarak hesaplandı. Kalsiyum skoru hesaplanırken Agatston'un kalsiyum skorlaması kullanıldı. Daha sonra bu hastaların bilateral karotis ve süperfisyal femoral arter İMK'ları B-mode ultrasonografi kullanılarak ölçüldü. Tüm olgular Agatston'un kalsiyum skorlama sistemine göre üç gruba ayrıldı. Agatston kalsiyum skoru sıfır olan 25 olgu 1. grubu, kalsiyum skoru 1-100 arası olan 25 olgu 2. grubu ve kalsiyum skoru 101 ve üzeri olan 25 olgu 3. grubu oluşturdu. Verilerin istatistiksel analizi için OneWay Anova ve t-test kullanıldı. Post Hoc test olarak Tukey HSD test kullanıldı ve p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Karotis arter ve süperfisyal femoral arter İMK ile koroner arter kalsiyum skor indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmış olup; kalsiyum skoru arttıkça İMK'ların da arttığı izlendi.

Sonuç: Karotis arter ve süperfisyal femoral arter İMK ile koroner arter kalsiyum skor indeksi arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Bunun yanı sıra çok sık incelenmese bile yüzeyel femoral arterlerden yapılan İMK ölçümlerinin de karotid arterlerden yapılan İMK ölçümü kadar güvenilir sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, İntima-media kalınlığı, Koroner arter kalsiyum skoru

ABSTRACT

Relationship Between Coronary Artery Calcium Scor Index and Intima Media Thicknesses of Carotid and Superficial Femoral Arteries

Objective: To investigate the relationship between intima-media thicknesses (IMT) of carotid and superficial femoral arteries and coronary artery calcium index quantified using Agatston score.

Materials and Methods: Cardiac multidetector computed tomography (MDCT) angiography of 75 patients were included in the study. Coronary artery calcium scores were measured using a workstation. Calcium scores were calculated according to the Agatston method. Bilateral carotid artery and superficial femoral artery IMTs were obtained by B-mode ultrasound. All patients were divided into three groups according to Agatston scores. 25 patients with 0 Agatston score were included to first group, 25 patients with 1-100 and 25 patients with more than 101 Agatston score were included to second and third group, respectively. Oneway Anova, t test and Post Hoc Tukey HSD test were used for statistical analysis. Values of P< 0.05 were considered statistically significant.

Results: There was a significant relationship between carotid artery and superficial femoral artery IMTs and coronary artery calcium score index. Increased calcium scores were related with increasing IMTs.

Conclusion: Increased carotid artery and superficial femoral artery IMTs relates with coronary artery calcium scores. Superficial femoral artery IMT measurement is reliable tool comparable to carotid artery IMT measurement.

Key Words: Atherosclerosis, Intima-media thickness, Coronary artery calcium score

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki müsküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır (1).

Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteryel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında (İMK) artmadır. Bu hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir (2).

Non-invaziv yöntemlerle tespit edilen karotis arter İMK artışı, bir çok çalışmada koroner arter hastalığı (KAH) varlığını öngörmede başarılı sonuçlar vermek-

^a Yazışma Adresi: Dr. Zülkif BOZGEYİK, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
Tel: +90 424 2333555

e-mail: bozgeyik4@hotmail.com

tedir (3-9). Ayrıca artmış İMK ile artmış myokardial infarktüs (MI) ve inme insidansı arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (2, 3).

Yüksek rezolüsyonlu B-mode ultrasonografi karotis ve femoral arter gibi yüzeysel arterlerin duvar kalınlıklarını ve aterosklerotik plaklarını ortaya çıkarmak için kullanılabilir. Ultrasonografik olarak intima ile media ayrılmaz ve İMK olarak her ikisinin toplam kalınlığı ölçülür.

Çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi (ÇKBT) çoklu dedektör sistemi ile daha ince kesitlerle tek gantri rotasyonu boyunca daha fazla volümün taranabilmesine, hızlı ve kaliteli görüntülerin elde edilmesine yardımcı olmuştur. Gelişen teknolojisi sayesinde ÇKBT, KAH için diagnostik amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. ÇKBT ile kalsiyum skorlama, BT anjiyografi ve ventriküler fonksiyon analizleri yapılabilmektedir (10-14). Koroner arter kalsifikasyonu koroner ateroskleroz varlığının kesin olarak göstergesidir. Ancak kalsifikasyonun yokluğu plak varlığını kesin olarak dışlamaz. Ayrıca kalsifikasyon ile stenoz derecesi arasında korelasyon bulunmamaktadır (4).

Yüzeysel femoral arterlerden yapılan İMK ölçümleri karotis arterlerden yapılan İMK ölçümleri gibi kolay uygulanabilir ve en az karotid arterlerden yapılan İMK ölçümleri kadar doğru sonuçlar verebileceği düşünülmüştür. Bu sayede karotid arterlerden ölçüm yapılamadığı durumlarda alternatif ölçüm yeri olarak kullanılabilirdiği düşünülmüştür.

Bu çalışmanın amacı koroner arter kalsiyum yükünü gösteren Agatston skorlama sisteminde, ölçüm sonucu saptanan koroner arter kalsiyum skoru (KAKS) indeksi ile karotis ve yüzeysel femoral arterlerin İMK'leri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu:

Hastanemiz Radyoloji kliniğinde Ocak 2010-Kasım 2010 tarihleri arasında ÇKBT koroner anjiyografi çeki-

len 75 olgu çalışmaya dahil edildi. Görüntü kalitesi optimal olmayan, stent veya bypass gibi koroner arter girişimi geçirmiş olgular çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olgular işlem hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek yazılı onamaları alındı. Ayrıca çalışma lokal etik kurul tarafından onaylandı.

Koroner anjiyografi çekimleri 64 dedektörlü (Aquilion; Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) ÇKBT ile yapıldı. Olguların görüntüleri çalışma istasyonuna (VITAL, Vitrea 2, HP XW6400 Workstation, Amerika) yüklenerek koroner arter kalsiyum skoru hesaplandı. Koroner arter kalsiyum skorlaması, Agatston'un kalsiyum skorlamasına göre sınıflandırıldı (Tablo 1).

Tetkike başlanmadan önce çekim süresini kısaltmak ve hasta uyumunu sağlamak için gerekli bilgilendirmeler yapıldı. Gerekli olgulara nefes tutma egzersizleri yaptırıldı. Kalsiyum skorunu hesaplamak için kontrastsız görüntüler alındı. Çekim boyunca olgular monitörize edilerek kalp hızı ve EKG trase değişiklikleri dikkate alındı.

Tüm olgular Agatston'un kalsiyum skorlama sistemine göre üç gruba ayrıldı. Agatston kalsiyum skoru sıfır olan 25 olgu 1. grubu, kalsiyum skoru 1-100 arası olan 25 olgu 2. grubu ve kalsiyum skoru 101 ve üzeri olan 25 olgu 3. grubu oluşturdu. Kalsiyum skorlama indeksine göre ayrılan her üç grubun ana karotis arter ve yüzeysel femoral arter İMK'leri kendi içinde karşılaştırılarak İMK ile kalsiyum skoru arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

Koroner Arter Kalsiyum Skorlama:

Volüm skorlamada milligram içinde kalsiyumun mutlak kütlesi hesaplanır. Agatston skorlamasına göre, birbirine komsu 2-3 pikselde, 1 mm²'den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 HU'dan fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır (14, 15). Asemptomatik hastalarda Agatston skoruna göre total kalsiyum skorunun yorumlanması için kılavuz şema geliştirilmiştir (Tablo 1).

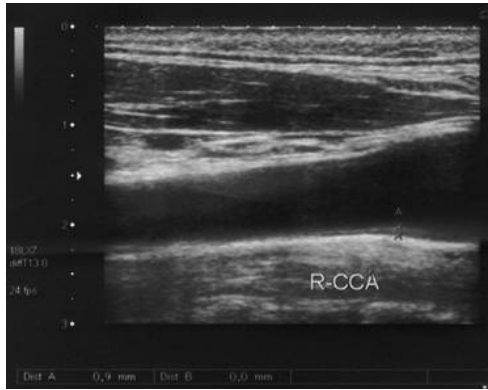
Tablo 1. Agatston kalsiyum skorlama tablosu

Kalsiyum Skoru	Plak Yükü	Belirgin KAH ihtimali	Kardiyovasküler Risk	Öneriler
0	Saptanabilen plak yok	Çok düşük < %5	Çok düşük	Kaygıların giderilmesi ve primer koruma önlemlerinin tartışılması
1-10	Minimal Kalsifikasyon	Düşük ihtimal < %10	Düşük	Primer koruma önlemlerinin alınması
11-100	Hafif derecede kalsifikasyon	Minimal ya da hafif koroner arter darlığı	Orta	Risk faktör modifikasyonu, günlük ASA
101-400	Orta derecede kalsifikasyon	Nonobstruktif KAH olasılığı yüksek, anlamlı stenozun olduğu koroner arter hastalığı olabilir	Hafif yüksek	Risk faktör modifikasyonu, daha ileri risk sınıflaması için egzersiz testi yapılması
>400	Yaygın kalsifikasyon	Yüksek ihtimalle (>%90) en az 1 koroner arterde anlamlı darlık	Yüksek	Çok agresif risk faktör modifikasyonu, indüklenbilir iskemi açısından egzersiz ya da farmakolojik stres testi yapılması

İntima-media kalınlıklarının ölçümü:

ÇKBKBT tetkiki tamamlanan olgulara daha sonra uygun zaman dilimlerinde bilateral ana karotis arter ve yüzeysel femoral arterlerinden yüksek rezolüsyonlu B-Mode ultrasonografi cihazı (General elektrik, LOGIQ7) ile İMK'ları ölçüldü. Her arterden birbirine yakın lokalizasyonlardan en az iki ölçüm alınarak ölçüm hataları minimize edilmeye ve duyarlılık artışı sağlanmaya çalışıldı. Çalışmaya başlamadan önce beş olgu üzerinde İMK'nın nereden ve nasıl ölçüleceği konusunda iki radyolog tarafından konsensus sağlandı (16). Tüm ölçümler aynı kişi tarafından gerçekleştirilerek bireysel ölçüm hataları azaltılmaya çalışıldı.

Karotid US incelemesinde hasta sırtüstü yatar durumda, baş hiperekstansiyonda, boyun nötral ya da değerlendirilen tarafın tersine 30-45° açı verilmiş şekilde yapıldı. İncelemede yüksek çözünürlüklü, lineer dizilimli (5-12 MHz genişband) prob kullanıldı. Tüm İMK ölçümleri ön ve arka duvarın bir arada görüldüğü, arka duvarda intimanın lümenle arasındaki hiperekojen yansıma ile media tabakasının derinindeki hiperekojen yansıma arasından yapıldı (Resim 1).



Resim 1. Kalsiyum skoru 210 olan hastada sağ CCA İMK 0.9 mm ölçülmüş olup İMK artmış olarak izlendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için OneWay Anova ve t-test kullanıldı. Post Hoc test olarak Tukey HSD test kullanıldı ve p<0.05 anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kesikli değişkenler ise sayı veya yüzde (%) olarak verildi. İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15,00 for Windows programı kullanıldı.

BULGULAR

Koroner arter kalsiyum skoru (KAKS) 0 olan olgular (Grup 1) ve KAKS 1-100 arasında olan olgular (Grup 2)'ın sağ ve sol ana karotis arterlerinin İMK'larının karşılaştırılmasında; grup 2' deki olguların İMK'ları grup 1 den anlamlı olarak yüksek bulundu.

Grup 1 ve grup 3' ün KAKS'leri ile sağ ve sol ana karotis arterlerin İMK'larının karşılaştırılmasında; grup

3 deki olguların İMK'ları anlamlı olarak yüksek bulundu.

Grup 2 ve grup 3' ün KAKS'leri ile sağ ve sol ana karotis arterlerin İMK'larının karşılaştırılmasında; yine grup 3 deki olguların İMK'sı anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Sağ ve sol ana karotid arterlerin milimetre cinsinden ortalama intima-media kalınlıkları ve standart sapma değerleri

Grup	Olgu Sayısı	Sağ CCA İMK	P değeri	Sol CCA İMK	P değeri
Grup 1	25	0.51 ± 0.03	0.00	0.49 ± 0.02	0.00
Grup 2	25	0.71 ± 0.03	0.00	0.68 ± 0.02	0.00
Grup 3	25	0.90 ± 0.02	0.00	0.84 ± 0.02	0.00

*Grup 1. Kalsiyum skor indeksi sıfır olan olgu grubu

Grup 2. Kalsiyum skor indeksi 1-100 olan olgu grubu

Grup 3. Kalsiyum skor indeksi 101 ve üzeri olan olgu grubu

Yüzeysel femoral arterlerin kalsiyum skoru arttıkça İMK'da artış dikkati çekmekteydi. Grup 1 ile 2, grup 1-3 ve grup 2-3 için tüm p değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 3).

Tablo 3. Sağ ve sol yüzeysel femoral arterlerin milimetre cinsinden ortalama intima-media kalınlıkları ve standart sapma değerleri

Grup	Olgu Sayısı	Sağ SFA İMK	P değeri	Sol SFA İMK	P değeri
Grup 1	25	0.35 ± 0.01	0.01	0.37 ± 0.02	0.02
Grup 2	25	0.45 ± 0.02	0.01	0.45 ± 0.02	0.01
Grup 3	25	0.55 ± 0.02	0.00	0.57 ± 0.02	0.02

*Grup 1. Kalsiyum skor indeksi sıfır olan olgu grubu

Grup 2. Kalsiyum skor indeksi 1-100 olan olgu grubu

Grup 3. Kalsiyum skor indeksi 101 ve üzeri olan olgu grubu

TARTIŞMA

Dünya genelinde KAH'ın mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Ateroskleroz'un sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter aterosklerozu ile yakın ilişkili olması beklenmektedir (13).

Vasküler yapılarda izlenen erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yükünlüğünün incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalarda İMK için normalin üst sınırı 0.6 mm olarak belirlenmiş ve 0.1 mm ya da daha fazla artış varlığı myokardiyal enfarktüs ve/veya serebrovasküler hastalık insidansını 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir (17).

Kadınlar ve erkekler arasında yapılan karşılaştırmada; Kadınlarda hastalığın uzun süre damar duvarında lokalize kaldığı ve lümenine geç dönemde ilerlediği

göz önüne alınırsa intima media ölçümünün kadınlarda vasküler riski belirlemede oldukça değerli olabileceği düşünülebilir. Karotis arterde İMK'nın artmasının kadınlarda erkeklere oranla daha iyi bir risk belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Koroner kalsiyum skorunun da kadınlarda vasküler riski belirlemede önemli bir yeri vardır. Yapılan bu bilimsel çalışmada şehirde yaşayan gençlerde karotis intima media kalınlıkları kırsalda yaşayan gençlere göre anlamlı derecede artmıştır. Gençlerin yaşam çevrelerinden kaynaklanabilecek diyet içeriği, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve psikolojik stres düzeylerindeki farklılıklar aterosklerozla ilişkili olan İMK' da değişikliklere yol açabilir (17).

Toplumda İMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01-0,03 mm'lik artma olmaktadır (18-22). İMK araştıran çalışmalarda ilk başlarda arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmişlerdir. Fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi operatör bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştır. Şu anda kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir (21).

Artmış İMK birçok kardiovasküler risk faktörü (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara) ile ilişkilidir. Ayrıca karotis arter İMK, angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevelansları ile yakından alakalıdır (16, 13).

Ultrasonografik olarak intima ile media ayrılamaz ve İMK olarak her ikisinin toplam kalınlığı ölçülür. Aterosklerozun esas olarak intimayı etkilediği düşünüldüğünde, daha ayrıntılı incelemeye gerek vardır. Bots ve ark.'nın (23) yaptığı bir çalışmada İMK ile

“ankle-brachial index” bakılan alt ekstremitte arterlerinin aterosklerozu arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Diğer bazı çalışmalarda da karotis arter İMK ile periferik arterlerin aterosklerozu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (24, 25). Ateroskleroz'un sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter aterosklerozu ile birlikte olması beklenmektedir. Yapılan çalışmalarda Framingham risk skoru (FRS) yüksek olan hastalarda intima kalınlığı ve sublinik ateroskleroz riski yüksek bulunmuştur (26). Bizde benzer şekilde koroner arter kalsiyum skoru yüksek olan hastalarda karotis arterde ve yüzeysel femoral arterlerde intima media kalınlığını anlamlı derecede yüksek bulduk. Karşılaştırdığımız 12 sonuçtan (Grup 1-3 deki sağ ve sol yüzeysel femoral ve karotid arterlerdeki İMK ölçümleri) tamamı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Birçok klinik çalışmada karotis ve yüzeysel femoral arterlerde İMK artışı ateroskleroz için gösterge olarak kabul edilmiştir (5, 9, 23-25). Megnien ve ark.'nın (27) yaptığı çalışmada yüzeysel femoral arterlerin intima media kalınlığının koroner arterlerdeki kalsifikasyon ile ilişkili olduğu belirtmiştir. Bizde çalışmamızda benzer sonuçlar elde ettik.

Sonuç olarak; karotis arter ve yüzeysel femoral arter İMK ile koroner arter kalsiyum skor indeksi arasında anlamlı ilişki saptadık. Bu bulgular literatürde yayınlanmış birçok çalışma ile paralellik göstermektedir. Bu bilgiler ışığında koroner arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalıkların erken teşhisinde kolay uygulanabilir bir yöntem olan B-mode ultrasonografi ile intima media kalınlık ölçümünün kullanılabilmesi kanaatindeyiz. Bunun yanı sıra çok sık incelenmesi bile yüzeysel femoral arterlerden yapılan İMK ölçümlerinin de karotid arterlerden yapılan İMK ölçümü kadar doğru sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997; 28: 665-71.
2. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
3. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt P, Lee PN, Keil U. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 58-65.
4. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation* 1990; 82: 1230-42.
5. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992; 23: 1752-60.
6. Megnien JL, Sene V, Jeannin S, et al. Coronary calcification and its relation to extracoronary atherosclerosis in asymptomatic hypercholesterolemic men. *Circulation* 1992; 85: 1799-807.
7. Bruckert E, Giral P, Salloum J, et al. Carotid stenosis is a powerful predictor of a positive exercise electrocardiogram in a large hyperlipidemic population. *Atherosclerosis* 1992; 92: 105-14.
8. Nishino M, Sueyoshi K, Yasuno M, Yamada Y, Abe H, Hori M, Kamada T. Risk factors for carotid atherosclerosis and silent cerebral infarction in patients with coronary heart disease. *Angiology* 1993; 44: 432-40.
9. Stary H. Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 3: 471-8.
10. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
11. Rumberger JA, Brundage BB, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 243-52.
12. Elisaf M. The treatment of coronary heart disease: an update. part 1: an overview of the risk factors for cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 18-26.

13. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On Yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dem Arş* 2001; 29: 8-9.
14. 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: 482-86.
15. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodelling. *Circulation* 2002; 105: 297-303.
16. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236: 567-73.
17. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-40.
18. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med* 1989; 86: 33-6.
19. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med* 1994; 236: 575-80.
20. Crouse JR, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II) *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-9.
21. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. *Stroke* 2002; 33: 2581-6.
22. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest* 1989; 83: 1946-52.
23. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1885-91.
24. Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med* 1994; 236: 561-66.
25. Joensuu T, Salonen R, Winblad I, Korpela H, Salonen JT. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236: 79-84.
26. Rampersaud E, Bielak LF, Parsa A, et al. association of coronary artery calcification and carotid artery intima-media thickness with distinct, traditional coronary artery disease risk factors in asymptomatic adults. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1016-23.
27. Megnien JL, Simon A, Garipey J, et al. Preclinical changes of extracoronary arterial structures as indicators of coronary atherosclerosis in men. *J Hypertens* 1998; 16: 157-63.

Gönderilme Tarihi: 28.05.2012