



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA VİTAMİN D
DÜZEYİ DÜŞÜKLÜĞÜ İLE KORONER ARTER HASTALIĞI
YAYGINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Murat UĞURLU

Ankara 2015



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA VİTAMİN D
DÜZEYİ DÜŞÜKLÜĞÜ İLE KORONER ARTER HASTALIĞI
YAYGINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Murat UĞURLU

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ebru Akgül ERCAN**

Ankara 2015

Çalışma planlandıktan sonra Ufuk Üniversitesi ilaç dışı araştırma etik kurulu onayı alınmıştır.

ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca bana yol gösteren anabilimdalı başkanımız sayın Doç. Dr. Ebru AKGÜL'e, bana her türlü desteği sağlayan kadim dostum Uzm. Dr. Alparslan KILIÇ' a, kendilerinden çok şey öğrendiğim Yrd. Doç. Dr. Aycan Fahri ERKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Berkay EKİCİ' ye, Yrd. Doç. Dr. Aslı TANINDI' ya, kardiyoloji servisi ve koroner yoğun bakım hemşireleri, personeline, sekreterimiz sayın Belgin MEKERECİ'ye, koroner anjiyografi ekibine, etik kurul başvurusunda yardımlarını esirgemeyen biyokimya anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Selda DEMİRTAŞ'a, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniği şefi Doç. Dr. Sani Namık MURAT'a, Doç. Dr. Mustafa DURAN'a, meslek hayatımda bana yol gösteren iyi bir doktor, mükemmel bir baba olan Kard. Dr. İhsan UĞURLU'ya, sevgili annem Emine UĞURLU'ya ve biricik eşim Yard. Doç. Dr. F. Gülçin UĞURLU'ya,

Çalışmamıza olan katkılarından dolayı sayın dekanımız Prof. Dr. Emin TEKELİ'ye en içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr. Murat UĞURLU

Mart 2015, Ankara

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Anatomi	3
2.2. Koroner Anjiyografi	4
2.3. Syntax Skoru	7
2.4. Ateroskleroz	9
2.4.1. Tanım	9
2.4.2. Aterosklerozun Histopatolojisi	9
2.4.2.1. Erken Dönem	9
2.4.2.2. İleri Dönem	10
2.4.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri	13
2.5. Akut Koroner Sendromlar	14
2.5.1. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması	14
2.5.2. Israrlı ST Yüksekliği Olmayan Akut Koroner Sendromlar (NSTE-AKS, NSTEMI)	15
2.5.3. Israrlı ST Yüksekliği Olan Miyokard İnfarktüsü (STEMI)	16
2.5.4. Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi	16
2.5.6. Akut Koroner Sendromlara Yaklaşım	17
2.5.7. Fizik Muayene	18
2.5.8. Elektrokardiyografi	18
2.5.9. Miyokardiyal Hasar Belirteçleri	19
2.6. D Vitamini	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	25

4.1. Demografik Özellikler	25
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7. ÖZET.....	35
8. ABSTRACT	37
9. KAYNAKLAR.....	39
10. ÖZGEÇMİŞ	48

KISALTMALAR

KAH	: koroner arter hastalığı
HT	: hipertansiyon
DM	: diyabet
HL	: hiperlipidemi
UV	: ultraviyole
LMCA	: sol ana koroner arter
LAD	: sol ön inen arter
Cx	: sirkumfleks arter
A-V	: atriyoventrikuler
PDA	: arka inen arter
RCA	: sağ koroner arter
PLA	: posterolateral arter
EKG	: elektrokardiyografi
INR	: Uluslararası Düzeltme Oranı
RAO	: sağ ön oblik arter
LAO	: sol ön oblik arter
A-P	: ön-arka
PKG	: perkütan koroner girişim
LDL	: düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: yüksek dansiteli lipoprotein
MMP	: matriks metalloproteinaz
AKS	: akut koroner sendrom
AHA	: amerikan kalp cemiyeti

- CRP** : c reaktif protein
- MI** : miyokard infartüsü
- NSTEMI** : ST elevasyonsuz miyokard infartüsü
- STEMI** : ST elevasyonlu miyokard infartüsü
- LBBB** : Sol dal bloğu
- LVH** : sol ventrikül hipertrofisi
- cTnT** : Kardiyak troponin-T
- cTnI** : kardiyak troponin-I
- CK** : kreatin kinaz
- VDBP** : D vitamini bağlayıcı protein

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri	25
Tablo 2. Grupların tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 3. Gruplar açısından SYNTAX skoru dağılımı: $p<0,05$	27

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Gruplar açısından SYNTAX skoru dağılımı 28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) mortalite ve morbidite oranları ile değerlendirildiğinde Amerika Birleşik Devletlerinin de içinde bulunduğu tüm gelişmiş ülkelerde tek başına en önemli hastalıktır. Halen tüm ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. KAH; kronik, ilerleyici bir şekilde tüm yaşam kalitesini etkilemektedir ve tüm dünyada bir epidemi şeklinde artmaya devam etmektedir. Son gelişmelere karşın halen en sık ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve ülkeler için önemli sağlık harcamalarına yol açmaktadır (1). Koroner arter hastalığının en sık sebebi koroner arterlerin aterosklerozuna ve üzerine eklenen trombüse bağlı olarak gelişen koroner arteriyel kan akımındaki azalmadır (2). Güncel bilgilerimize göre; ateroskleroz daha anne karnında iken özellikle hiperkolesterolemik anne fetüslerinde başlamaktadır. Ateroskleroza genetik bir yatkınlık olmakla birlikte aterosklerozla ilişkili pek çok hastalık sonradan kazanılır. Kısacası aterosklerozun hayatın daha sonraki evrelerinde ortaya çıkan klinik sonuçları önlenemez (3). Son yıllarda koroner arter hastalığına bağlı ölüm oranları azalmış olmasına rağmen halen tüm dünyada ölümün en önemli nedenlerinden biridir (4).

Yaklaşık 6 milyar kişinin yaşadığı 2001 yılında ölümlerin %29,1'i kardiyovasküler kökenli iken 2030 yılı için öngörülen oran %32,5 olmaktadır. Bu oran sosyoekonomik düzeyi düşük ve orta olan ülkelerde daha yüksektir (5). Kardiyovasküler hastalıkların temelini multifaktöriyel olması birincil ve ikincil korunmaya yönelik girişimlerin de çok yönlü olmasını gerektirmektedir. Koruyucu önlemlere genç yaşlarda başlanmalı toplumda risk grubuna göre yaklaşım stratejileri belirlenmelidir (5,6). Vitamin D eksikliği sadece kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine değil, aynı zamanda büyüme faktörleri ve kalp kası başta olmak üzere vasküler immün, ve sinir sistemi üzerine de etkilerivardır (7). Vitamin D vasküler kalsifikasyonu, aterosklerozu ve endotel disfonksiyonunu engelleyerek kalp hastalıklarına karşı koruma sağlar (8). Ekvatordan uzaklaştıkça güneşten elde edilen UV miktarının düşmesi ve sonucunda vitamin D seviyesinin azalması ile kardiyovasküler hastalıklarının sıklığında artış saptanmıştır (7). Vitamin D eksikliği özellikle endotel fonksiyonunda azalmaya, koroner arterlerde kalsifikasyona yol açarak koroner kalp hastalıklarına yol açabileceği düşünülmektedir (9). Ayrıca hipertansiyon, diyabet ve kan

lipid seviyesi gibi risk faktörlerini artırarak koroner kalp hastalığı oluşumunda dolaylı yoldan rol oynar. Daha önce yapılmış bazı analizlerde koroner kalp hastalarında D vitamini eksikliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (10).

Çalışmanın amacı akut koroner sendrom gelişen hastalarda vitamin D düzeyi (25 OH vit D3) ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek; buna göre gelecekte sağlıklı popülasyonda riskli grupların belirlenip etkili primer korunma yapılabilmesi, koroner arter hastalığı olanların erkenteşhis edilmesi, kan sonucuna göre yüksek risk grubunda olan olgulara erken invaziv tanı ve tedavi uygulanmasına ışık tutmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Anatomi

Koroner arterler aort kapağının hemen üstünde bulunan sağ ve sol sinüs valsalsvalardan çıkarlar (11). Sol ana koroner arter sol aortik sinüsün hemen üstünden çıkar (11). Bu çıkış bölgesi aortanın sinotubuler bileşkesinin hemen altındadır (12). Bu çıkış yeri tam olarak aortik anulus ve sinotübüler bileşkenin 2/3 aorta tarafında ve aortik komissürlerin tam orta kısmındadır (13). Buradan çıkan sol ana koroner arterin çapı 3-6 mm ve uzunluğu kişiden kişiye değişmekle beraber en fazla 10-15 mm'dir (12). Daha sonra sol ana koroner arter sol ön inen arter (LAD) ve sirkumfleks arter (Cx) dallarına ayrılır (11). Bazen ramus intermedius adı verilen bir üçüncü dala da (ilk iki dalın arasında) ayrılır. Bu (%37) vakada görülmektedir (12,13,14,15). Bu dalın seyri sirkumfleks arterin obtus marginalis dalları ile aynı doğrultudadır (13). Sol ön inen arter kalbin ön yüzünde ön interventiküler sulkustaki epikardiyal yağ dokusu içinde aşağıya kalbin apeksine doğru ilerler (11,15). Sıklıkla kalbin apeksini çevreler ve %78 oranında kalbin apeksini dönerek kalbin diyafragmatik bölgesini besler (14). İnferiyor interventiküler sulkusta belli değişken bir mesafe seyrederek (11). Bunun terminal dalları posteriyor inen arterin (PDA) dallarına ulaşır (16). Sol ön inen arter ön interventriküler sulkusta seyrederken septal perforatör ve diyagonal dallarını verir (11,12,13,14,15). Septal dallar interventriküler septumun içine doğru 90 derecelik açıyla sayısı, şekli ve dağılımı kişiye göre değişerek dağılırlar (12). Bunlar posteriyor inen arterden gelen septal dallar ile (çoğunlukla sağ koroner arterin devamıdır) anastomoz yaparlar (14). Böylece bir kollateral kanallar ağı oluştururlar (28).İnterventriküler septum kalbin en iyi vaskülarize olan kısmıdır (12). İlk septal perforatör dal en iyi gelişmiş septal arter olup A-V (His)demetini ve sol ileti demetinin proksimal kısmını beslemektedir (13). Bu septal dallar interventriküler septumun 2/3 ön yüzünü besler (11,12,13,14,15).İnsanların %90' ında fazlaca bir varyasyon olmakla beraber 1-3 arasında değişen diyagonal dal vardır (14).%1 vakada ise diyagonal arter olmayabilir (14). Diyagonal arterler kalbin ön yüzü ve lateral duvarın bir kısmını besler (12,14). Böylece LAD kalbin 2/3 anteriyor septum, ön yüzü ve lateral yüzünün bir kısmını beslemiş olur. LAD'nin ilk septal artere kadar olan kısmı proksimal, ilk septalden ikinci diyagonale kadar olan kısmı midportion, sonraki kısmı ise anatomik ayırımı göre distaldir (11). Sirkumfleks arter ise

sol atriyoventriküler oluktaki epikardiyal yağ dokusu içinde seyreder (11,12,13,14,15). Bunun seyri inferior interventriküler oluğa doğrudur (14). Sirkumfleks arter hastaların sadece %15'inde dominant olan arterdir (12,14). Kalan vakalarda ise (%85) sağ koroner arter veya her iki arter (%20-30) dominanttır. Dominantlık kavramı kalbin çoğunu besleyen arter olmayıp, sadece sol ventrikülün inferolateralini besleyen arter anlamına gelmektedir (14). Dominant olan arter PDA'yı daha büyük oranda oluşturmaktadır (11). Dominant olan arter sol ventrikül apexinin crux civarında küçük bir atriyoventriküler düğüm arteri verir (14). Sirkumfleks arter kalbin sol lateral yüzünde aşağı doğru ilerlerken 1-3 arasında değişen obtus marginal dallarını verir (11,12). Bunlar sirkumfleks arterin temel dalları olup kalbin lateral yüzünü beslerler (11,14). Sirkumfleks arterin çapı ve uzunluğu dominantlığına göre değişmekle birlikte obtus marginal dallarından sonra oldukça küçülür (12). Sirkumfleks arter kalbin arka, alt ve kısmen de yan yüzünü besler. Ayrıca %40 oranında sinoatriyal düğümü, %10 oranında atriyoventriküler düğümü besler (11). Kalbin arka yüzüne döner ve dominantlık durumuna göre cruxa doğru ilerler (14). Sağ koroner arterin ilk verdiği dal konus dalıdır. Bu dal kalbin ön yüzüne geçerek sağ ventrikül çıkış yoluna doğru ilerler. %50 hastada konus dalı ayrı bir ostiyumla çıkmaktadır (14). Bunun ikinci dalı sinoatriyal nod arteridir (11,12). Bu dal daha az oranda sirkumfleks arterden (%40-45) ve %1 vakada her iki arterden çıkar (14). RCA sağ atriya atriyal dallar ve sağ ventriküle marginal dallar verir (15). Sağ koroner arterin orta bölümünden 1-2 adet akut marginal dal çıkar ve bunlar sağ ventrikül ön yüzünde ilerler (14). Sağ koroner arterin ilk akut marginal dalına kadar olan kısma proksimal ikinci akut marjinal dala kadar orta ve sonrasına distal RCA adı verilir (11). Akut marjinal dallarının da kendi ostiyumları ile sağ koroner sinüsten çıktıkları sık görülür (16). Daha distalde sağ koroner arter dominantlığına göre posteriyor desendan arter (PDA) ve posterolateral arter (PLA) dallarına (11,12). PLA dalından büyük oranda (%90) A-V nodal arteri verir (12). Böylece RCA %60 kişide sinoatriyal ve %90 kişide atriyoventriküler düğümü beslemiş olur (11,12,13,14,15,16).

2.2. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi periferik bir arterden yerleştirilen kataterlerin koroner arterlerin orijinine kadar ilerletilmesi ve kateter içerisinden verilen radyopak madde ile

x-ray altında koroner arterlerin lümen anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir (11,13,14,16). Bu yöntemle sadece koroner arterler değil kalp boşlukları, aorta, pulmoner venler ve periferik damarlar hastalık, anomali ve tıkanıklık için incelenebilir ve kardiyovasküler hemodinamik parametreler (basınç, kardiyak debi, oksimetri) hesaplanabilir (12,13). Koroner anjiyografi koroner arter hastalığına bağlı damar darlığının teşhisinde ve uygun tedaviyi belirlemede altın standart yöntem olmayı sürdürmektedir (15). Retrograd sol kalp kateterizasyonunda kullanılan ve artere perkütan girilmesini sağlayan teknik 1953 yılında Seldinger tarafından geliştirilmiştir (14). İlk selektif koroner anjiyografi ise 1958-1959'da Dr.Mason Sones ve arkadaşları tarafından Cleveland klinikte uygulanmıştır (12,14). Bu yöntemlerle koroner anjiyografi ve sol kalp kateterizasyonu kardiyolojide en yaygın kullanılan ve vazgeçilmez bir işlem haline gelmiştir (12,14,15). Koroner anjiyografi ile tespit edilebilen koroner arter hastalıkları kabaca en sık ateroskleroz, koroner arter anomalileri, fistüller, koroner spazm, koroner emboli, koroner arterit ve miyokardiyal bridgelerdir (16). Koroner anjiyografi genelde elektif (önceden planlanmış) bir tanı yöntemidir (11).

Acil durumlar hariç hasta koroner anjiyografi için önceden hazırlanmalıdır. Hastaya koroner anjiyografi yapılması kararı verildikten sonra anamnezi uygun alınmalı, fizik muayenesi (özellikle tüm periferik nabızların palpe edilmesi) yapılmalı, koroner anjiyografi endikasyonu gözden geçirilmeli, EKG (son 24 saatte çekilen), non invazif test sonuçları, özgeçmişe ait alerji ve kanama diyatezi hikayesi, son 24 saat içinde bakılan serum elektrolitleri, kreatinin, kan sayımı ve koagülasyon parametreleri (INR 2'nin altında olmalı), tekrarlanmalı, varsa geçmişe ait anjiyografi, anjiyoplasti ve cerrahi raporları ve bunların birer örneği hasta dosyasına konulmalıdır (11,14,15,16). Kalp kateterizasyonu laboratuvarına alınan hastanın devamlı EKG monitorizasyonu sağlanmalı ve venöz damar yolu açık olmalıdır. Önceden infeksiyon riskini azaltmak için hastanın kasık tıraşı (inguinal bölge için) ve girişim (vasküler damar yolu sağlama) bölgesinin antiseptik bir solüsyonla silinmesi önemlidir. Koroner anjiyografi ve sol kalp kateterizasyonunda ilk basamak, içinden kateterlerin, kılavuz teller (guidewire) vasıtasıyla (kılavuz telin üzerinden) ilerletilebileceği işlem boyunca açık bir arteriyel damar yolu sağlanmasıdır. Aslında koroner anjiyografinin en sorunlu ve ağırlı kısmı arteriyel ponksiyondur (11). Bazı hastalarda ağrı vagal reaksiyonları tetikleyebilmektedir (11). Bundan kaçınmak için lokal anesteziyi Citanest adlı anestezik

ile yeterli miktarda ve nazikçe yapmak ve ağrı hissi varsa ilave anestetik vermekten çekinmemek gerekir (11). Giriş yeri için en çok kullanılan arter femoral arterdir (11). Uygun olarak derin ve yüzeysel anestezi uygulanmasından 2-3 dakika sonra ligamentin 2-3 cm altından ve femoral nabzın alındığı yerden bisturi ile bir yüzeysel kesi yapıldıktan sonra Seldinger iğnesi ile (Seldinger tekniği) 30-45 derece açı ile arter ponksiyone edilir (11,14). Arter kan akımı rahat alınınca J uçlu 0.032-35 kılavuz tel damar içine uc abdominal aortaya gidecek kadar itilir. İğne çıkartılır. Kılavuz telin üzerinden vasküler kılıf (ideal olarak küçük olan 5F,6F sheath) damara ilerletilir ve vasküler kılıf damara yerleşince ve vasküler kılıfın dilatatörü ile kılavuz tel beraber çıkarılır (11). Arteriyel kılıf sabit bir giriş yeri sağlayan işlem esnasında hasta konforu açısından koroner anjiyonun olmazsa olmaz bir parçasıdır (11). Sheath takıldıktan sonra heparinli sıvıyla yıkanmalıdır. Vasküler kılıf yerine yerleştirildikten sonra kalıcı arteriyel yol elde edilmiş olur. Bundan sonra sırada sol kalp ve koronerlere kateterler ile ulaşmak kalır. Sol ve sağ koroner arterler ve sol ventrikülün kolaylıkla kateterizasyonu için her biri önceden şekil verilmiş muhtelif kateterler mevcuttur (11). Koroner anjiyografinin bir prensibi de hangi kateter olursa olsun, kateter ancak içinde J uçlu bir kılavuz tel varken ilerletilir (18). Önce J uçlu kılavuz tel (guidewire) floroskopi altında torasik aortaya kadar ilerletilir, sonra kateter onu takip eder. Tel kateter ilerletilirken kateterin ucu belirli bir noktaya ulaşınca kılavuz tel nemli bir spançla silinerek alınır ve kateter aortanın başlangıcına yakın yalnız kalır. Kateterler burada üçlü manifolda (musluk) bağlanır ve SF ile yıkanır. Üçlü manifoldun bir musluğu direk kontrast (radyopak) maddeye bağlıdır. Bundan sonra floroskopi de görmeden kateter hareket ettirilmez ve floroskopi altında kateter görerek sol ana koroner artere direk, sağ koroner arter ise manevra yaptırılarak kanule edilir. Koroner anjiyografide majör damarların ve yan dalların seyri en az 2 farklı açıdan görüntülenmelidir (11). Koroner anjiyografide başlıca sağ ön oblik (RAO) kranial ve kaudal, sol ön oblik (LAO) kranial ve kaudal (spider pozisyonu) ve ön-arka pozisyonda (A-P) görüntü alınır. Sol koroner anjiyografide standart 4-5 görüntü alınırken sağ koroner anjiyografide 2 görüntü yeterli olabilir (11,14). Pratik olarak sol ana koroner arter için kranial görüntülerde sol ön inen arter ve kaudal görüntülerde sirkumfleks arter görüntülenir (11,14). Kateterizasyon işlemi tamamlandıktan sonra hasta yatağına alınır ve yeni bir işlem düşünülüyor ise vasküler kılıf (sheath) çıkarılır. Bu işlem koroner anjiyografide ağırlı

olabilecek ve vagotonik reaksiyona yol açabilecek arter ponksiyonundan sonraki ikinci işlemdir (11,14). Bu nedenle lokal anestezinin etkisi geçti ise yeniden lokal anestetik vermekten kaçınılmamalıdır (11,15). Burada hemostaz elle kompresyon uygulanarak sağlanır (15). Bunun için cilt insizyonundan birkaç cm yukarısına sol el üç parmakla nabız seyri boyunca bastırılır ve sağ el parmakları ile kılıf (sheath) yavaşça çekilerek tamamen çıkarılır. En başta trombüsün çıkması ve fibrin tıkaçı oluşması için kanın çok kısa süreli fişkırmasına izin verilir (11). Sonra tam baskı uygulanmaya başlanır ve baskı azaltılarak bile olsa 15-20 dak (her F için 3 dak) aralıksız devam ettirilir (15). Baskı her 5 dk bir yavaş yavaş azaltılır. Bu esnada her 2-3 dk bir imkan varsa pedal nabızlar kontrol edilir. Nabızın başta hiç alınamaması tam baskıyı gösterir. Sonra 1-2 dakika hematoma ve kanama açısından baskısız izlenir ve emin olunduktan sonra bölge antiseptik solusyonla silinip steril bir bant ile kapatılır. Günümüzde ağır kum torbaları veya benzeri ağırlıklar önerilmemektedir. Bazı operatörler her F için bir saat kesin yatak istirahatı önermekte ise de 5F sheathlerde bu süre 4 saatin altındadır (2,5 saat yeterli olabilir). Hastanın arteriyel ponksiyon yapılan bacağını düz tutması ve fazla oynatmaması, yataktan kalkmadan bol sıvı alması, öksürünme yavaşça olabilir ve hastaya eve gidince bir geç kanama ihtimaline karşı kanama olursa kasığına bastırması hareket etmemesi ve acil yardım çağırması söylenmelidir (15). Koroner anjiyografi ile elde edilen tanısal koroner anatomi bilgisi sayesinde (en sık ateromatöz koroner arter darlığı ve ilişkili tromboz, koroner anomaliler, koroner disseksiyon, miyokardiyal bridge ve diğerleri) hastanın diğer klinik bilgisi ışığında aynı seansta acil veya elektif koroner balon ve stent uygulamaları yapılabilmekte sonrası için ilave tetkikler istenebilmekte, medikal tedavi veya cerrahi işlem kararı verilebilmektedir (15,16).

2.3. Syntax Skoru

Koroner arter hastalığı olan bireylerde, tedavi stratejisini belirlemek için klinik risk skorlarının yanında, anjiyografik olarak koroner arter hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini belirlemek için skorlar geliştirilmiştir. SYNTAX ve GENSİNİ risk skorları kullanılan başlıca skorlama sistemleridir.

Anlamlı darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde %70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter,

%50'den fazla daralması 2 puan olarak alınır. Koroner arter hastalığı damar sayısı belirlenir. Anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özellikler göz önünde bulundurularak hazırlanan Syntax skorlama sistemi, koroner arter yatağının değerlendirilmesinde önemli veriler sunmaktadır (20). Bu skorlama sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arter lezyonu olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla planlanan "SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery" (SYNTAX) isimli çalışma için hazırlanmıştır (20). SYNTAX skoru hesaplanırken Skorlama öncesi hastanın sağ- sol baskın koroner beslenme durumu belirlenir. Takiben sıra ile puanlamaya geçilir:

- 1) Lezyonun koroner arter üzerindeki seviyesine ve kalbin sağ-sol baskın beslenmesine göre bir bazal puan verilir. Bu şekilde toplam 15 segment incelenir.
- 2) Bazal puan, darlık yüzdesi %50-99 ise 2 ile, total oklüzyon ise 5 ile çarpılır.
- 3) Total oklüzyonlu lezyonlarda;
 - a) Süresi 3 aydan uzun veya bilinmiyorsa + 1
 - b) Künt uçlu ise + 1
 - c) Köprüleşme kolleteralleri varsa + 1
 - d) Total oklüzyon sonrası görülmeyen her segment için + 1
 - e) Yan dal çapı 1.5 mm'nin altında ise + 1 puan eklenir.
- 4) Trifukasyon lezyonlarında; 1 segment hasta ise + 3, 2 segment hasta ise + 4, 3 segment hasta ise + 5, 4 segment hasta ise + 6 puan eklenir.
- 5) Bifurkasyon lezyonlarında ana damar ve yan dal ostiumunda tutulma durumuna göre 1 veya 2 puan eklenir.
- 6) Aorto- osteal lezyonlarda +1 puan eklenir.
- 7) Şiddetli kıvrımlı damarlar, diffüz lezyon, ağır kalsifikasyonlarda her biri için ayrı ayrı olmak üzere + 2 puan eklenir.
- 8) Trombüs varsa + 1 puan eklenir.

9) Damar çapı 2 mm'nin altında ve lezyonun distali toplam damar uzunluğunun % 75'inden fazla ise distaldeki her bir segment için + 1 puan eklenir.

C) Her bir hasta için yorumlanan KAG'daki tutulan damar sayısına göre hastalar;

1. grup: normal, 2.grup: nonkritik KAH+ tek damar hastalığı, 3.grup: iki damar hastalığı, 4.grup: üç damar hastalığı/çok damar hastalığı/LMCA lezyonu olmak üzere 4 gruba ayrılır. %50 ve üzeri darlıklar kritik kabul edilir (22).

2.4. Ateroskleroz

2.4.1. Tanım

Ateroskleroz genellikle çocukluk çağlarından başlayan, her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı, risk faktörlerinin inflamasyonu hızlandırarak sürece katkıda bulunduğu, klinik sonuçları orta ve ileri yaşlarda görülen progressif bir hastalıktır (23).Aterosklerozun büyüme hızı tahmin edilememektedir. Her insanın sahip olduğu yaşam tarzı, maruz kaldığı risk faktörleri, genetik faktörler mevcut olan ateroskleroz gelişimini etkilemektedir. Herşeye rağmen bu sürecin klinik olarak anlam teşkil etmesi için uzun yıllara ihtiyaç vardır. Yıllar içerisinde ateroskleroz damar lümeninde daralmaya yol açarak kan akımında azalma ve iskemik sendromlara ya da plağın yırtılması, pıhtı oluşumu ve lümeninde tam tıkanmaya yol açarak akut koroner sendromlar gibi hayatı tehdit edici katastrofik sonuçlara yol açar. En sık aorta, koroner, karotid ve alt ekstremitte arterlerini tutar (24).

2.4.2. Aterosklerozun Histopatolojisi

2.4.2.1. Erken Dönem

Normal endotel damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşturmasının yanında otokrin ve parakrin salgılar yapan, kan akışkanlığı, vazomotor tonus düzenlenmesi, antitrombotik, enflamasyonu önleyici görevleri olan dinamik bir organdır. Hasar-yanıt hipotezine göre ateroskleroz patogeneğinde ilk olay endotel hasarıdır. Endotelyal yapı ve fonksiyonların bozulması, endotel geçirgenliğinde ve lökosit adezyonunda artma, protrombotik/antitrombotik fonksiyonlar, büyüme faktörleri/inhibitörleri ve

vazodilatör/vazokonstriktör maddelerin doğal dengesindeki bozulma gibi durumların sonucunda gelişir. Bunların hepsi birlikte aterogenezin başlatılması, devam ettirilmesi ve komplikasyonların gelişmesi için uygun koşullar sağlayan endotel disfonksiyonu adını alır. Endotel disfonksiyonu ile aterosklerotik süreç başlamış olarak kabul edilir (24,25).

Fokal olarak inflamasyonun tetiklenmesi ile aterosklerozun ilk lezyonları olarak karşımıza çıkan asimetrik intimal kalınlaşma oluşur. Disfonksiyone endotelden LDL transportu ateroskleroz patogeneğinde en önemli mekanizmalardan biridir. Aterosklerotik süreçte intimada LDL toplanması inflamatuvar reaksiyonları arttırması ve köpük hücrelerinin oluşması açısından çok önemlidir. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve degradasyonu içeren bir seri modifikasyona ve enzimatik olmayan glikasyona maruz kalır. Okside hale gelen LDL'yi alan makrofajlar, köpüksü hücre olarak adlandırılırlar (24,26).

Böylece makroskopik olarak gözlenebilen intimal yağlı çizgilenmeler oluşur. Otopsi çalışmalarında, 10-14 yaş arası çocukların yaklaşık %50'sinin koroner arterlerinde bu lezyonların saptandığı bildirilmiştir. Birçok çalışma, yağlı çizgilenmelerin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir (27).

Ortama salınan inflamatuvar sitokinler aterosklerotik plağın ilerlemesinde görev alırlar. Aterosklerozun erken dönemlerinde düz kas hücreleri plak bölgesine göç eder ve çoğalmaya başlar. Düz kas hücreleri, fibröz doku (ekstraselüler matriks) üretimini arttırarak plağın fibröz başlığını oluşturur. Böylece plak stabilizasyonun progresyonunda görev alırlar. Rüptüre plaklarda aterom plağının iyileşmesi düz kas hücreleri tarafından sağlanmaktadır. Rüptür atakları sonrası düz kas hücreleri tarafından oluşturulan ekstraselüler matriks ile iyileşme plak stabilizasyonu sağlarken bir yandan da plağın hızlı büyümesine neden olur (23,26,27).

2.4.2.2. İleri Dönem

Eksantrik vasküler remodeling, neovaskularizasyon, lipid plağın büyümesi, apoptoz ve trombojeniz ileri evre aterotrombozda gözlenmektedir. Aterom plağının olduğu bölgede plağın damar lümenini tıkamaksızın dışarı doğru genişlemesi ekspansif

(pozitif) remodeling, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi ise konstriktif (negatif) remodeling olarak tanımlanır (28).

Ekspansif remodelinge uğrayan vasküler bölgelerde internal elastik laminada dışa doğru çekilme ve bütünlük kaybı izlenir. Tunika medya ve adventisyada sekonder inflamatuvar değişiklikler histolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle medyal düz kas tabakasında atrofi, fibrozis ve adventisyayla beraber inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Bu özellikleriyle pozitif remodelinge uğrayan plakların, yırtılması ve akut koroner olay gelişmesi açısından daha yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Bu sebeple anjiyografik olarak darlık yapmayan, önemsiz olarak değerlendirilen plaklar da koroner olay açısından yüksek riskli olabilmektedir. Negatif remodelinge uğrayarak gelişen plaklar ise, lüminal daralmayla daha çok kararlı anjina pectoris ile ilişkilidir (23,28).

Aterosklerozun ilerlemesi esnasında makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerde apoptotik ölümler izlenmektedir. Apoptoz plağın stabil yapısını bozar ve plak yırtılmasına zemin hazırlar. Düz kas hücrelerinin ölümü ekstraselüler matriks üretiminin azalmasına dolayısıyla fibröz başlığın zayıflamasına, endotel hücrelerinin ölümü ise plak erozyonuna neden olur. Böylece stabil plaklara göre yırtılma ve akut koroner sendroma yol açma ihtimali yüksek plaklar meydana gelir. Bu plaklar hassas plak olarak adlandırılmaktadır (29,30,31).

Hassas plakların histopatolojik özellikleri;

1. Büyük ve fragil lipid çekirdek (plağın %40'dan büyük olması)
2. Kollajenden fakir, ince fibröz başlık (65 µm 'den büyük olması)
3. Makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin artışı
4. Düz kas hücrelerinin az olması, azalmış kollajen sentezi
5. Matriks yıkımının artmış olması (artmış MMP aktivitesi, düşük doku metalloproteinaz inhibitörü aktivitesi)
6. Pozitif remodeling, neovaskülarizasyon, adventisyal inflamasyon

Nedenini tam olarak bilmediğimiz tetikleyiciler sonrasında lipid çekirdeği saran fibröz kapsül rüptüre olur. Plak, en zayıf bölge olarak kabul edilen omuz bölgesinden en sık yırtılır.

Bu bölgede yüksek hemodinamik stresin yanısıra incelmış fibröz kapsül, yüksek düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve az sayıda düz kas hücresi bulunmaktadır. Böylelikle yüksek trombojeniteye sahip plak içeriği, pıhtılaşma faktörleri ve trombositler ile temasa geçerek lüminal tıkaçıcı olan ya da olmayan trombüs oluşumuna neden olur. Ancak plak rüptürlerinin sadece %1-5'i akut koroner sendroma neden olmaktadır (32).

Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber intrinsik fibrinolitik/antikoagülan sistem ile sistemik ve lokal trombojenik faktörler arasındaki denge sorumlu gösterilmektedir. AKS'a neden olan koroner trombüslerin %75'i plak rüptürüne bağlı gelişmektedir. Plak rüptürü izlenmeyen durumlarda en önemli mekanizma plak erozyonudur. Plak erozyonu özellikle premenapozal kadınlarda sık olarak izlenmiştir. Plak erozyonunda altta yatan bir plak rüptürü olmayıp, plak ile trombüs arasındaki endotel devamlılığı kaybolmuş olmasına rağmen plak yüzeyi intaktır. Plak erozyonları daha az darlık, daha az makrofaj ve inflamatuvar hücre ve neredeyse hiç kalsifikasyon olmayan darlıklarla ilişkili bulunmuştur. Erozyona uğramış plak üzerinde tromboz oluşma mekanizması tam olarak bilinmese de sistemik trombojenik faktörlerin rol oynadığı tahmin edilmektedir (30,33).

AHA Damar Lezyonları Komitesi, aterosklerotik lezyonların ilerleme sürecini patolojik/klinik ilişkili sekiz değişik safhaya ayıran bir sınıflama sistemi kullanmaktadır (34,35).

Tip I lezyon: En erken lezyondur. Minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.

Tip II lezyon: Makrofaj köpük hücreleri çok sayıda lipid damlacıkları ile doludur. Klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuştur. Makroskopik olarak kan akımı yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülür.

Tip III lezyon: Tip II ve Tip IV arasında ara lezyondur. Tip II'den ayırt edici özelliği küçük ekstrasellüler lipid depozitlerinin varlığıdır.

Tip IV lezyon: Bu grupta ekstrasellüler lipit miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol deposu oluşmuştur. Lipit çekirdeği, enflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Tip IV lezyonlar genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen İVUS, MRG, MSCT vb ile bu lezyonların tanınması önemli olacaktır.

Tip V lezyon: Lipit çekirdeğini kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Kollajen çoğu zaman tip V lezyonların önde gelen özelliğidir. Tip V lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arterde remodeling ile kompanzasyon gerçekleşemez sonuçta lümen daralır.

Tip VI lezyon: Trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Bu lezyonların gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibroz dokuda fissürler, erozyon ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Tip VI lezyon gelişmesi klinik semptomlar olmaksızın gerçekleşebilir.

Tip VII ve VIII lezyonlar: Lipit içermeyen veya az miktarda lipit içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (Tip VII lezyonlar) veya ön planda kollajenden oluşan (Tip VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır.

Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir. Tip VIII lezyonlar tip IV, tip V lezyonlara göre daha stabildir.

2.4.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Bugüne dek yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda KAH'na yol açan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Risk faktörlerini değiştirmenin başta yüksek risk altındakiler olmak üzere kalp ve damar hastalıkları mortalitesini ve morbiditesini azalttığı gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığı çok faktörlü olduğundan bireyin bütün risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi önem taşır (24,36).

Koroner kalp hastalığının kabul edilen önemli risk faktörleri şunlardır:

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
3. Sigara kullanımı
4. Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç alıyor olmak)
5. Dislipidemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl, HDL-kolesterol < 40 mg/dl)
6. Diabetes mellitus
7. Obezite
8. Sedanter yaşam
9. Yeni risk faktörleri: Homosistein yüksekliği, hsCRP yüksekliği, Lipoprotein (a) yüksekliği, fibrinojen/ doku tipi plazminojen aktivatörü/ plazminojen aktivatör inhibitörü-1 yüksekliği, protrombotik faktörler, sCD40L yüksekliği, karotis intima-media kalınlığı, epikardiyal yağ doku artışı.

2.5. Akut Koroner Sendromlar

2.5.1. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması

İskemik kalp hastalıklarının klinik tablosu; sessiz iskemiden stabil angina pectoris, anstabil angina pectoris, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölüme kadar değişmektedir. Bir koroner arterin kan akımında arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm durumların genel adı —akut koroner sendromlar (AKS) başlığında altında toplanmaktadır (37).

Hastaların klinik bulguları, elektrokardiyografi ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak sınıflandırılan kararsız angina pectoristen, ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve ST elevasyonlu MI'ye (STEMI) kadar değişen klinik durumlar genel olarak AKS başlığı altında incelenmektedir (38).

AKS'li hastalar EKG' de ST elevasyonunun olup olmamasına göre 2 farklı gruba ayrılabilir:

1. Tipik akut göğüs ağrısı olup ısrarlı (>20 dk) ST elevasyonu olan hastalar; Bu duruma ST elevasyonlu akut koroner sendrom (STE-AKS) denilir ve genellikle akut tam tıkalı koroneri yansıtır. ST elevasyonu lokalizasyonuna göre anterior, inferior, posterior, septal vb şekilde sınıflandırılır. Bu hasta grubunda temel tedavi yaklaşımı ilk tıbbi temas sonrası erken antitrombotik, antikoagulan tedavinin başlanarak primer anjiyoplasti ya da fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyondur.

2. Tipik akut göğüs ağrısı olup ST elevasyonu olmayan hastalar; Bu hastalarda persistan ya da geçici ST depresyonu veya T dalga inversiyonu, T dalga düzleşmesi, T dalga psödonormalizasyonu olabilmekteyken, bazı hastalarda EKG değişiklikleri olmayabilir. Bu gruptaki hastalarda ise genel yaklaşım iskeminin hafifletilmesi, seri EKG çekimi ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin bakılmasıdır. Ölçülen troponin düzeylerine göre hastalar NSTEMI ya da Anstabil angina olarak sınıflandırılabilir.

2.5.2. İsrarlı ST Yüksekliği Olmayan Akut Koroner Sendromlar (NSTE-AKS, NSTEMI)

Göğüs ağrısı ve EKG anormalliği ile birlikte akut iskemik kalp hastalığı düşünülen hastalar bu grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda persistan ST segment elevasyonu olmazken, persistan veya geçici ST segment depresyonu veya T dalga inversiyonu, T dalgasında düzleşme, T dalgasının psödonormalizasyonu veya nonspesifik EKG değişiklikleri olabildiği gibi başvuru sırasında EKG normal de olabilir. Bu kategoriye semptomsuz ancak iskemik EKG değişiklikleri olan hastalar da (sessiz iskemi) dahil edilebilir. ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlar klinikte iki gruba ayrılmaktadır: Kararsız angina pectoris ve ST-segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI). Kararsız angina ise minör miyokard hasarı ile birlikte olabilir veya olmayabilir. Klasik olarak stabil angina ile miyokard infarktüsü arasında, hastalık süreci koroner vazospazmdan trombus oluşumuna ve koroner arter hastalığının yaygınlığı önemli olmayan stenozdan ciddi üç damar hastalığına kadar değişen geniş bir spektruma sahip heterojen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastanın başvurusunda ya da takibinde miyokardiyal nekroz

belirteçlerinin yükselmesiyle hasta ST elevasyonsuz miyokard infarktüsüne dönüşür (37,38,39).

2.5.3. Israrlı ST Yüksekliği Olan Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ilgili miyokard segmentinde nekrozun tama yakın geliştiği transmural bir infarktüs türüdür. İskemik karakterde göğüs ağrısı ve EKG'de birbiriyle ilişkili en az 2 derivasyonda > 1 mm ST segment elevasyonu görülür. STEMI gelişen segmentte önemli kollateral gelişmesine izin verecek derece ve sürede oklüzyon öncesi darlık süreci bulunmaz.

2.5.4. Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi

Endotelyal hasarla başlayan, lipid birikimi, enflamasyonla tetiklenen ateroskleroz, dekatlar içinde dereceli olarak daralmaya yol açarak Stabil AP'den, dinamik ve potansiyel olarak geriye dönüşümü olabilen, ani ya da önceden bilinmeyen bir yolla hızlı tam ya da kısmi daralmaya (trombozis, vazospazm) yol açan AKS tablosuna yol açabilmektedir.

Genellikle, ateroskleroz kronik stabil anginadan sorumlu olan lezyonlarda hakim iken, aterosklerotik plakların üzerine binen trombotik lezyonlar, AKS'lerden sorumlu olan lezyonların kritik bir komponentini oluşturur (26,32).

Akut koroner sendromda rüptüre ya da erode aterosklerotik plağın indüklediği trombüsle sonuçlanan, vazokonstrüksiyonla beraber olabilen, kan akımında ani ve kritik azalmayla sonuçlanan hayatı tehdit eden durum meydana gelir. Plak rüptürünün kompleks sürecinde inflamasyon anahtar patofizyolojik rol almaktadır. Nadir olgularda ise AKS etyolojisinde arteritis, travma, diseksiyon, tromboembolizm, konjenital anomaliler, kokain kullanımı ve kardiyak kateterizasyonun komplikasyonları rol oynayabilir.

Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda bir dizi ekstrakardiyak mekanizma miyokardiyal oksijen tüketiminde kritik artışa yol açıp koroner darlığı olsun veya olmasın AKS tablosuna yol açabilir. Miyokardiyal oksijen tüketiminde artışla ilişkili olan başlıca mekanizmalar; ateş, taşikardi, tirotoksikozis,

hiperadrenerejik durum, ani emosyonel stres ve artmış sol ventriküler ard yüküdür (hipertansiyon, aort darlığı vb). Miyokardiyal oksijen dağılımda azalma ile ilişkili olan faktörler de (anemi, methemoglobinemi, hipoksemi vb) koroner olaya yol açar. Emosyonel bozukluk, yoğun fiziksel aktivite, uyku eksikliği ve aşırı yeme gibi tetikleyicilerin de AKS'yi başlatabildiği gösterilmiştir (40,41).

2.5.6. Akut Koroner Sendromlara Yaklaşım

Tanı ve risk değerlendirilmesi AKS'ye doğru yaklaşımda önemlidir. AKS tanısı doğrulanırken tedavinin yönlendirilmesi amacıyla hızlı risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Klinik Başvuru ve Hikaye:

AKS'de klinik başvuruda çeşitli semptomlar olabilir. Hastalar anginal yakınma şekilleriyle hastaneye başvurabilirler (42).

Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda (40).

- İstirahatte (>20 dakika) uzun süreli angina olması
- Yeni başlangıçlı şiddetli angina olması
- Daha önceki stabil anginanın istirahat de olacak şekilde alevlenmesi (kreşendo angina)
- Miyokard infarktüsü sonrası angina olabilir.

Hastaların %80'inde uzamış ağrı gözlenirken, vakaların sadece %20'sinde de novo ya da akselere ağrı gözlenir. AKS hastalarında tipik başvuru şikayeti sol kola, boyuna veya çeneye yayılabilen ve aralıklı veya sürekli olabilen retrosternal baskı hissiyle karakterize ağrıdır. Bu şikayete bazen bulantı, karın ağrısı, dispne ve senkop gibi semptomlar da eşlik edebilir. Semptomların egzersizle artması veya istirahat ve nitratla azalması iskemiye destekler. AKS'de atipik şikayetler nadir değildir. Epigastrik ağrı, dispepsi, batıcı ağrı ve dispne gibi atipik şikayetler gençlerde (25-40 yaş) ve yaşlılarda (>75 yaş), diabetiklerde, kadınlarda, kronik böbrek yetersizliği ve demansı olanlarda daha sık görülür. Ağrının olmaması yetersiz tanı ve tedaviye yol açar.

2.5.7. Fizik Muayene

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Hemodinamik instabilite ve kalp yetersizliği semptomlarının olduğu durumlarda tanı ve tedavi seçenekleri hızlıca değerlendirilmelidir.

Taşikardi, hipotansiyon ve kalp yetersizliği bulguları kötü prognoz göstergeleridir ve erken tanı ve tedavi gerektirir. Fizik muayenede pulmoner emboli, aort disseksiyonu, perikardit ve kapak hastalıkları gibi göğüs ağrısının iskemik olmayan nedenlerini ve pnömotoraks, pnömoni ve plevral efüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan akut ağrıların nedenlerini dışlamak önemli hedeflerdendir. Alt ve üst ekstremitelerde basınç farkı, düzensiz nabız, sürtünme sesi, çarpıntı sırasında ağrı ve üfürümler AKS dışındaki tanıları akla getirir (42).

2.5.8. Elektrokardiografi

AKS şüphesi olan hastalarda 12 derivasyonlu EKG ilk tanı aracıdır. İlk medikal temastan sonraki 10 dk içinde EKG çekilip değerlendirilmelidir. Standart çekime ilave olarak V3R, V4R, V7-9 kayıtları alınmalıdır. Şikayetlerin tekrarlaması durumunda EKG tekrarlanmalıdır. Başvurudan sonraki 6 ve 24. saatlerde ve taburculuktan önce EKG çekilmelidir. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsün tanısı koymak için EKG temel değer taşır. EKG, atipik şikayetleri olan hastalarda tarama için faydalı bir yaklaşım olmasının yanında, perikardit, pulmoner emboli ve kardiyomiyopati gibi alternatif tanılara ait bulgular ortaya koyabilir. İdeal olarak, hasta semptomatikken EKG kaydı elde edilmeli ve semptomlar geriledikten sonra çekilen EKG'yle karşılaştırılmalıdır. Daha önce çekilmiş bir EKG varlığı, sol ventrikül hipertrofisi veya eski bir miyokard infarktüsü varlığını göstermesi açısından değer taşıyabilir. ST segment veya T dalga değişiklikleri, kararsız koroner hastalık için en değerli EKG göstergeleridir (42).

Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda (40,43). Sol dal bloğu (LBBB) ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) yokluğunda ardışık 2 derivasyonda yeni horizontal veya down sloping tarzında 0,05 mV'dan fazla ST depresyonu ve/veya 0,1 mV'dan fazla T dalga inversiyonu NSTEMI'de kabul gören EKG anormallikleridir.

STEMİ'de ise yeni gelişen LBBB, yeni ST segment elevasyonu, V2-V3'de 40 yaşın üstündeki erkeklerde $\geq 0,2$ mV, 40 yaşın altındakilerde $\geq 0,25$ mV, bayanlarda $\geq 0,15$ mV ve diğer derivasyonlarda $\geq 0,1$ mV olması anlamlı kabul edilir. Başvuru sırasında saptanan ST segment elevasyonu koroner tıkanmayla oluşan transmural iskemi gösterir. Geçici ST segment elevasyonu ise AKS'de ve vazospastik anginada gözlenebilir (42,44).

Tüm bunların yanında tamamen normal bir EKG'nin AKS olasılığını kesin olarak dışlayamayacağı akılda tutulmalıdır. Bazı önemli çalışmalarda, normal EKG nedeniyle acil servisten taburcu edilen hastaların yaklaşık %5'inde AMI veya kararsız angina bulunmuştur (45).

2.5.9. Miyokardiyal Hasar Belirteçleri

Kardiyak troponin-T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI), miyokardiyal hasarı göstermede geleneksel kardiyak enzimler olan kreatinin kinaz (CK) ve onun izoenziminden (CK-MB) daha spesifik ve sensitiftir. Yüksek kardiyak troponin seviyelerinin AKS hastalarında rüptüre plak bölgesindeki trombositlerden zengin trombüsten kaynaklanan distal embolizasyon sonucunda geriye dönüşümsüz miyokardiyal hücre hasarını yansıttığına inanılmaktadır. Miyokardiyal iskemi durumunda (göğüs ağrısı ve ST segment değişiklikleri) troponin için ilk 24 saatte normal referans popülasyon değerlerinin 99. persentilini aşan değerler MI olarak kabul edilir (44).

Semptomlar başladıktan sonra total CK piki 12-24 saatler arasında görülürken, CK-MB pik değerine 10-18 saatlerde ulaşır. Troponin I ve T, miyokard nekrozu sonrası 3-12 saatte yükselir ve kontraktıl aparatın yıkımı nedeniyle 10-14 gün pozitif değerlerde kalabilir. Troponinde minör artış ancak 48-72 saatte tespit edilebilir (24).

2.6. D Vitamini

Vitaminler, besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin "feedback"

mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir. D vitamini yapısal olarak steroid hormonlara benzer. Steroidlerde B halkası kapalıyken, D vitamininde bu halka açıktır. D vitamini kaynakları:

- Bitkisel kaynaklı D vitamini (D2: ergokalsiferol)
- Hayvansal kaynaklı D vitamini (D3: kolekalsiferol)
- Sentez (güneş ışığı)

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörlere bağlıdır. Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-315 nm dalga boyunda) etkisi ile deriden D vitamini sentez edilmesi için sınır değer 18- 20 mJ/cm²'dir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışığı D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını izah eder. Daha sonra "Vitamin D Bağlayıcı Protein" (VDBP)'e bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz ve böbrekte 1-alfahidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenerek aktif form olan 1.25- dihidroksivitamin D'ye dönüşür. Ancak ağır karaciğer hastalarında D vitamini eksikliği oluşurken, hafif böbrek yetmezliğinde bile D vitamini eksikliği oluşabilir.

25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde (CYP27A1, CYP2C11), %10'u fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda (CYPA1) gerçekleşir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz (CYP27B1) enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25OH-vitamin D'nin, 1.25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşebildiği gösterilmiştir. 1-alfahidroksilaz aktivitesi paratiroid hormon ve prolaktin tarafından artırılır. Bu enzimler p450 enzim ailesine aittir. Oral yoldan alınan D vitamini şilomikronların yapısında kana geçerken, deride sentezlenen D vitamini, VDBP'ye bağlanarak taşınır. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz (CYP27B1) enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25OH-vitamin D'nin,

1.25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşebildiği gösterilmiştir. 1-alfahidroksilaz aktivitesi paratiroid hormon ve prolaktin tarafından artırılır. Bu enzimler p450 enzim ailesine aittir. Oral yoldan alınan D vitamini şilomikronların yapısında kana geçerken, deride sentezlenen D vitamini, VDBP'ye bağlanarak taşınır (46).

D vitamininin fonksiyonları: D vitamini reseptörü temel olarak bağırsakta bulunur. Sitoplazmik bir reseptördür. D vitamini ve reseptörü kompleks oluşturarak nükleusta ilgili bölgeye giderler. D vitamini bağırsakta kalsiyum bağlayıcı protein olan "calbindin" aracılığı ile kalsiyum absorpsiyonunu sağlar. Vitamin D yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 düzeyindeyken, D vitamini etkisi ile bu oran %30-80'e çıkar. Ayrıca bu etkiden bağımsız bağırsaktan fosfor absorpsiyonunu artırır. Böbrekte ise normal kalsiyum emiliminin devamını sağlar. Direkt etki ile fosfor geri emilimini artırır. Kemikte osteoklast sayı ve aktivitesini artırır. D vitamini hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederken, hücre farklılaşmasını stimüle eder. İmmün sistem modülatörüdür. T hücrelerinde, antijen sunan hücrelerde, makrofajlarda D vitamini reseptörü bulunur. Ayrıca makrofajlar 25OH-vitamin D 1-alfa hidroksilaz aktivitesine de sahiptir. D vitamini makrositlerin maturasyonunu sağlar. Aktive T lenfosit proliferasyonunu ise inhibe eder. İnsülin sekrete eden hücrelerde vitamin D reseptör ekspresyonu mevcuttur, D vitamini suplementasyonunun tip 1 diyabet riskini azalttığı ortaya konmuştur. Ayrıca D vitamininin renin salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir. D vitamini tüberküloza karşı koruyucu olduğu, makrofaj içindeki M. tuberculosis'in çoğalmasını inhibe ettiği, osteoartrit, hiperparatiroidizm, koroner arter hastalığı, psöriasis, meme kanseri, prostat kanseri ve diğer infeksiyonlardan koruyabileceği yönünde bulgular mevcuttur D vitamini kaynakları: Salmon (Somon balığı), uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir. Ancak şu unutulmamalıdır ki hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar D vitamini içermez. Ancak en önemli kaynak güneş ışınları etkisi ile deride sentez edilen D vitamindir. Anne sütündeki D-vitamini 10-60 IU/L düzeyindedir

2.6.1 D vitamini eksikliği:

D vitamini eksikliği: Geleneksel olarak vitamin D öncelikle kemik sağlığıyla ilişkilidir ve buna bağlı olarak eksikliğinde çocuklarda rickets, erişkinlerde osteomalazi ve osteoporozu neden olmaktadır. Ancak bugün bilinmektedir ki aslında vitamin D

kardiyovasküler sistem dahil bir çok organ sisteminin optimal şekilde işlemesi için gerekli bir materyaldir. Vitamin D reseptörleri (VDR) miyositler, kardiyomiyositler, pankreatik beta hücreleri, vasküler endotel hücreleri, nöronlar, immün hücreler ve osteoblastlar gibi vücuttaki birçok hücre sisteminde yer almaktadır (46).

Vitamin D eksikliği tüm dünyada yaygın bir problemdir. Vitamin D eksikliği tüm yaş gruplarında izlenebilir. Eski verilerin aksine yeni veriler vitamin D eksikliğini bilinenen çok daha yaygın olduğunu göstermiştir. NHANES III (Nutrition Examination Survey) çalışmasına göre ABD’de erişkin yaş grubunda vitamin D eksikliği %25-%57 arasında izlenmiştir. Ayrıca vitamin D eksikliği coğrafi konumla da bağlantılı olup prevelansı ekvatoran uzaklaştıkça artmaktadır. Çünkü enlem arttıkça güneş ışınlarının ve ultraviole B’nin atmosferde kırılma oranı artar, bu da yeryüzüne daha az ulaşmasına neden olur. Ek olarak koyu tenliler açık tenlilere göre aynı miktarda D vitamini sentezi için daha fazla güneş ihtiyaç duymaktadırlar. Son yıllarda çeşitli deri kanserlerinden korunma endişesiyle kullanılan güneş koruyucu bariyerler, cam filtreleri de vitamin D eksikliği nedenlerinden biridir. Ayrıca obezlerde de vitamin D eksikliğine yatkınlık mevcuttur çünkü sentez edilen D vitamini yağ dokusuna sekestre edilmektedir ve biyoyararlanımı azalmaktadır (47).

25OH-vitamin D için kesin sınır değerler belirlenmiş olmamasına rağmen çoğu uzman görüşü vitamin D eksikliğini 25OH-vitamin D seviyesini 20 ng/dl’nin (50nmol/l) altında, yetersiz seviyeyi ise 20-30 ng/dl olarak belirlemiştir (65).

Vitamin D Eksikliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Epidemiyolojik çalışmalar ekvatoran uzaklaştıkça vitamin D eksikliğiyle benzer şekilde koroner kalp hastalığı, diyabet ve hipertansiyon sıklığının arttığını göstermektedir.

Miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, periferik arter ve diabetik koroner kalp hasta gruplarında eksik ya da yetersiz kan 25OH-vitamin D seviyeleri saptanmıştır. NHANES III çalışmasında 25OH-vitamin D düzeyleri ile hipertansiyon, diyabet, hipertrigliseridemi ve obezite ters orantılı olarak saptanmıştır. Başka çalışmalarda da vitamin D eksikliği ile hem hipertansiyon hem de diabet arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (48,49). Ek olarak vitamin D eksikliği kardiyovasküler hastalıklar için risk teşkil edebilecek insülin rezistansına, pankreatik beta hücre disfonksiyonuna ve metabolik sendroma yatkınlık oluşturmaktadır. Bir çalışmada günlük 800 IU vitamin D

alımının <400 IU alımına oranla tip 2 diyabet riskini üçte bir oranında azalttığı gösterilmiştir (50). Framingham Offspring çalışmasında da başlangıçta 32 kardiyovasküler hastalığı olmayan katılımcılar yer almış ve ortalama 5,4 yıl izlenmiştir. Major kardiyovasküler olaylar (ölümcül veya ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, iskemi, inme ya da kalp yetmezliği) düşük vitamin D düzeyi olanlarda anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir (51).

Ayrıca vitamin D eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörleri olan metabolik endrom, tip 2 diyabet ve sistemik hipertansiyon gibi hastalıkların gelişmesine de katkıda bulunduğu aşka çalışmalarda da saptanmıştır (47,52).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza 2014 haziran ve 2015 şubat tarihleri arasından Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan EGE Hastanesi acil servisi ve Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine göğüs ağrısı ile başvurarak ilk değerlendirme sonucu akut koroner sendrom tanısı konulan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 118 hasta alındı.

Dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üstü, acil servise akut koroner sendrom tanısı ile kabul edilmiş olmak
2. Akut koroner sendrom tanısı kardiyak marker, EKG, anamnez ile kanıtlanmış olmak
3. Koroner anjiyografi için kontrendikasyonu olmamak

Dahil edilmeme kriterleri:

1. 18 yaşından küçük olmak
2. Vitamin D suplementasyonu alıyor olmak
3. Hastanın çalışmaya katılmayı reddetmesi

Koroner anjiyografi yapılması planlanan hastalardan işlem öncesi bakılması gereken; ALT, AST, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, BUN, kreatin, ürik asit değerleri, Tıbbi Biyokimya laboratuvarında var olan otoanalizörlerde serumda spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Tam kan sayımı Abbot Ruby cihazı ile yapıldı. Ayrıca plazma vitamin D düzeyleri HPLC yöntemle çalışıldı.

Hastalara koroner anjiyografi işlemi Ufuk üniversitesinde General Electric Innova 100, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Siemens marka cihaz kullanılarak gerçekleştirildi. Kaydedilen koroner anjiyografiler incelenerek SYNTAX skorları her hasta için hesaplanarak kayıt altına alındı.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analiz için bilgisayar ortamında SPSS v16.0 programı kullanılmıştır.

İstatistiksel karşılaştırmalarda Student's T Testi, Mann-Whitney U Test, Ki kare testi, Korelasyon Analizi ve Logistic Regression Analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

2014 haziran ve 2015 şubat aylarında Ufuk Üniveristesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan EGE Hastanesi acil servisi ve Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine göğüs ağrısı ile başvurarak, ilk değerlendirme sonucu akut koroner sendrom tanısı alan 118 hasta dahil edilme kriterleri göz önüne alınarak aydınlatılmış onam formu imzalatılarak, çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan ortalama yaşı 59,2 olan 84'ü erkek (%71,2),34'ü bayan (%28,8) toplam 118 olgu incelenmiştir. Hastalardan vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olanlar grup1 (hasta); 20 ng/ml üzerinde olanlar, grup 2 (kontrol) olarak belirlenmiştir.

4.1. Demografik Özellikler

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Ortalama yaş ve standart sapma	60,37±13,26	56,13±12,52	0,264
Cinsiyet Erkek/Bayan	62 (%70,5)/26 (%29,5)	22 (%73,3)/8 (%26,7)	0,764
Hipertansiyon	58 (%65,9)	14 (%46,7)	0,062
Diyabet	40 (%45,5)	6 (%20)	0,123
Hiperlipidemi	34 (%38,6)	4 (%13,3)	0,824
Sigara	55 (%62,5)	16 (%53,3)	0,762
Koroner arter hastalığı öyküsü	23 (%26,1)	2 (%6,7)	0,962

Ortalama yaş değerlendirildiğinde grup 1'de 60,37 ±13,26, grup 2'de 56,13±12,52 saptandı. Vitamin D düzeyi düşük saptanan grup1'de 62 erkek (%70,5) ve

26 bayan (%29,5) olmak üzere 88 hasta mevcut olup, vitamin D düzeyi normal saptanan grup 2 'de 22 erkek (%73,3), 8 bayan (%26,7) olmak üzere 30 olgu bulunmaktadır. Grup 1 de hipertansiyon 58 hastada (%65,9);grup 2 de 14 hastada (%46,7) saptandı, diyabet ise grup 1 de 40 hastada (%45,5);grup 2 de 6 hastada (%20) saptandı. Grup1 'de hiperlipidemi 34 hastada (%38,6); grup 2 de 4 hastada (%13,3) tespit edildi. Grup 1 'de hiperlipidemi 34 hastada (%38,6); grup 2 de 4 hastada (%13,3) saptandı, Grup 1 'de sigara içen 55 hasta (%62,5); grup 2 de 16 hasta (%53,3) saptandı. Grup 1 'de 23 hasta (%26,1) koroner arter hastalığı öyküsüne sahip iken; grup 2 'de 2 hasta (%6,7) koroner arter hastası bulunmaktaydı. İki grup arasında demografik veriler incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 2. Grupların tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP1	GRUP2	P değeri
WBC 103/mikroL	9321,59±3671,15	11476,66±13425,57	0,062
PLT K/mikroL	214670,45±67341,25	233133,33 ±62182,56	0,712
LYM 10.000 mikroL	1970±920	4236±12,28	0,004
ÜRİK ASİT mg/dl	5,71±1,37	5,8±1,49	0,789
LDL mg/dl	123,1±42,72	120±45,33	0,694
HDL mg/dl	38,79±10,29	41,26±13,45	0,089
TOTAL KOLESTEROL mg/dl	188,23±51,41	198,06±51,26	0,959
KREATİN mg/dl	1,08±0,53	1,1±0,55	0,637
AST U/L	53,88±66,04	37,13±25,11	0,038
25 (OH) D3 ng/ml	9,93±4,8	26,62±3,68	0,007
BUN mg/dl	31 (18-127)	30,5 (1-96)	0,281
ALT U/L	23 (5-196)	24,5 (8-77)	0,973
Nötrofil/lenfosit	4,23±3,7	3,33±1,7	0,019

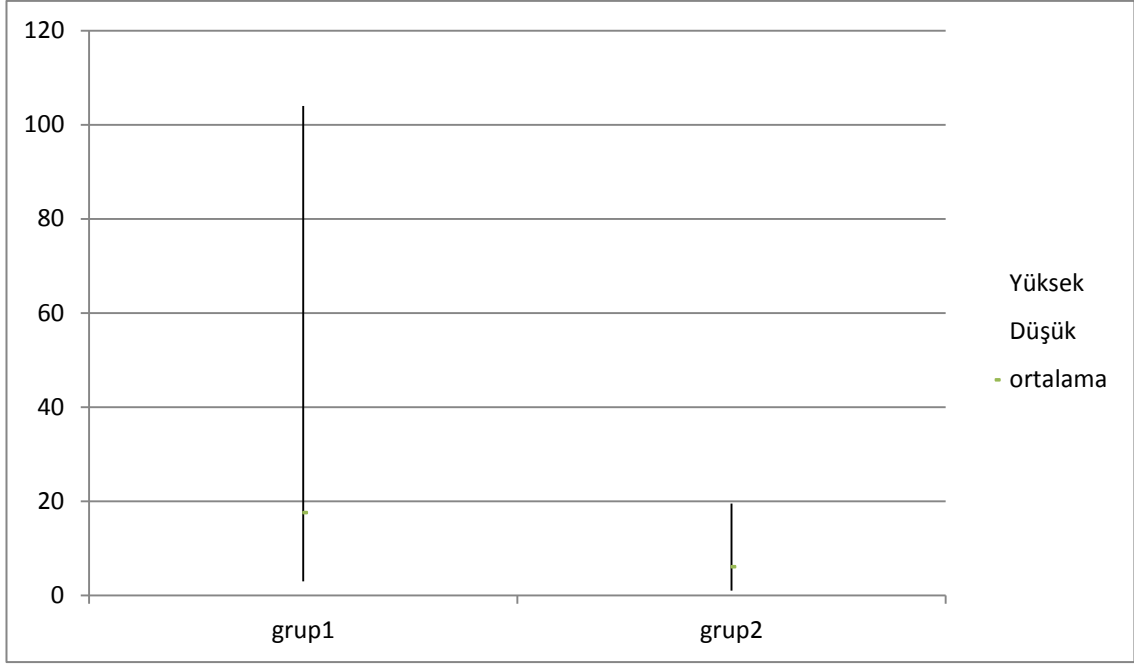
İki grup arasında yapılan biyokimya ve tam kan sayımı değerleri karşılaştırıldığında; grup 1’de beyaz küre sayısı $9321,59 \pm 3671,15$, grup 2’de $11476,66 \pm 13425,57$, grup1 de ürik asit $5,71 \pm 1,37$, grup2 de $5,8 \pm 1,49$, grup 1’de LDL $123,1 \pm 42,72$, grup2 de $120 \pm 45,33$, grup1 de HDL $38,79 \pm 10,29$, grup2 de $41,26 \pm 13,45$, Grup 1’de total kolesterol $188,23 \pm 51,41$, grup2 de $198,06 \pm 51,26$, grup 1 de kreatin $1,08 \pm 0,53$, grup 2’de $1,1 \pm 0,55$, Grup 1’de BUN ortalama 31 (18 -127), grup 2’de ortalama 30,5 (1-96) olarak saptandı. Grup 1’de ALT ortalama 23 (5 -196), grup 2’de ortalama 24,5 (8-77) olarak saptandı. Grup 1’de trigliserit ortalama 128,5 (28 -590), grup 2 de ortalama 142,5 (46-420) olarak saptandı. saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Grup 1’de 25 (OH) D3 $9,93 \pm 4,8$, grup 2’de $26,62 \pm 3,68$ saptanmış, Grup 1’de lenfosit sayısı 1970 ± 920 , grup2 de $4236 \pm 12,28$, grup1 de AST $53,88 \pm 66,04$, grup 2 de $37,13 \pm 25,11$ saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Ayrıca İki grup arasındaki nötrofil/lenfosit oranı Student's T test ile değerlendirildi. Grup 1’de $4,23 \pm 3,7$, grup 2’de $3,33 \pm 1,7$ olarak saptandı. Nötrofil/lenfosit oranı D vitamini düşük olan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 3. Gruplar açısından SYNTAX skoru dağılımı: $p < 0,05$

SYNTAX	Grup 1	Grup 2
Ortalama	17,48	6,56
Standart sapma	12,93	5,29
Minimum	3,00	1,00
Maksimum	104,00	19,50



Şekil 1. Gruplar açısından SYNTAX skoru dağılımı

D vitamini düşük olan grup ile kontrol grubu Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. D vitamini düşük olan grup 1'de ortalama 17,48 (4 -104);grup 2'de ise ortalama 6,56 (1- 19,5) olarak saptandı. SYNTAX skoru, D vitamini düşük olan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

1970'li yıllardan bu yana vitamin D eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki araştırılmaktadır (57). Vitamin D eksikliği sadece kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine değil, aynı zamanda büyüme faktörleri ve kalp kası başta olmak üzere immün, sinir ve vasküler sistem üzerine de etkileri vardır (7). Vitamin D vasküler kalsifikasyonu, ateroskleroza ve endotel disfonksiyonunu engelleyerek kalp hastalıklarına karşı koruma sağlar (8). Daha önce yapılmış bazı analizlerde koroner kalp hastalarında D vitamini eksikliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (10).

Ekvator çizgisinden uzaklaştıkça güneşten elde edilen UV miktarının düşmesi ve sonucunda vitamin D seviyesinin düşmesi ile kalp hastalıklarının sıklığında artış saptanmıştır (7). Vitamin D eksikliği özellikle endotel fonksiyonunda azalmaya, koroner arterlerde kalsifikasyona yol açarak koroner kalp hastalıklarına yol açabileceği düşünülmektedir (58). Vitamin D reseptörleri vasküler düz kas hücrelerinde endotelde ve kardiyomiyositlerde bulunmaktadır (61). *Knock-out* farelerde yapılan bir çalışmada vitamin D reseptörü aktivasyonunun kaybolması renin anjiyotensin sisteminde artışa, hipertansiyona ve sol ventrikül hipertrofisine neden olmaktadır (62).

Ayrıca vitamin D düşüklüğü olası üç mekanizma ile kardiyovasküler hastalıklara neden olabilmektedir. İlk olarak 1,25-OH vitamin D renin anjiyotensin sisteminde renini kodlayan geni direkt olarak suprese etmektedir (63). İkinci olarak da vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücreler vitamin D reseptörüne sahip olup, ayrıca 25 OH vitamin D 'den 1,25 OH vitamin D vitamini dönüşümünü sağlama yetisine sahiptir (64). Böylece vasküler düz kas hücre proliferasyonu, enflamasyon, tromboz etkilerinden sorumludur (65,66). Üçüncü olarak vitamin D yetersizliği sekonder hiperparatiroidiye neden olmaktadır. Artan PTH miyosit hipertrofisine ve vasküler remodellinge yol açar (67,68).

Thoas J. ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada vitamin D seviyesi <15 ng/mL olan hastalarda kardiyovasküler riskin 2 katına çıktığı gösterilmiştir (69). Biz bu çalışmamızda akut koroner sendromlu hastalarda D vitamini düzeyi ile koroner arter hastalığının yaygınlığını gösteren SYNTAX skorunu karşılaştırarak yeni bir risk faktörü

olarak D vitamini düşüklüğünün koroner arter hastalığı yaygınlığı üzerindeki önemini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 25 OH-D3 vitamini düşük olan grup 1 ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; grup1 de 25 (OH) D3 $9,93\pm 4,8$, grup2 de $26,62\pm 3,68$ saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Kadınlarda erkeklere göre giyim faktörü nedeniyle D vitamini düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (59). Fakat çalışmamızda cinsiyet ele alındığında; itamin D düzeyi düşük saptanan grup1 'de 62 erkek (%70,5) ve 26 bayan (%29,5) olmak üzere 88 hasta mevcut olup, vitamin D düzeyi normal saptanan grup 2 'de 22 erkek (%73,3), 8 bayan (%26,7) olmak üzere 30 olgu bulunmaktadır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Dolayısıyla iki grup arasında D vitamini üzerindeki cinsiyet faktörüne bağlı değişiklik ortadan kaldırıldı. Benzer olarak Chen WR. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada koroner arter hastalığı olan 348 hasta SYNTAX skorları ile D vitamini düzeyleri karşılaştırılmış. Koroner arter hastalığı olan grupta D vitamini düzeyi 18.2 ± 10.6 ng/ml tespit edilmiştir. SYNTAX skoru ile D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır (70).

Çalışmamıza katılan hastaların vitamin D düzeylerinin bu çalışmaya göre düşük olmasının nedeni beslenme alışkanlıkları, ülkelerin konumu, giyinme tarzı, güneş ışığına maruz kalma süresi ve sosyokültürel özelliklerinin iki etnik grup arasındaki farklılığına bağlı olabilir. Daha önce İbhar Al Mheid ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vitamin D yetersizliğinin damar duvarı gerilimini artırdığı ve endotelial disfonksiyona, kan akımında direnç artışına neden olduğu saptanmıştır (71).

Muhtemel bir sonuç olarak bu çalışmada ortaya konmuş olan artmış damar duvarı gerilimi ve endotel disfonksiyonu koroner kan akımında direnç artışına sebep olarak koroner aterosklerozu tetikleyici ve ilerlemesini hızlandırıcı bir etken olarak rol oynamaktadır.

Bizim çalışmamızda ise İbhar Al Mheid ve arkadaşlarının sonuçlarını destekleyen bir bulgu olarak akut koroner sendromlu hastalarda vitamin D düzeyi düşüğe hastalık yaygınlığının arttığını ortaya koyduk. Acil servise başvuran akut koroner sendromlu hastalar değerlendirildiğinde; iki grup arasında demografik özellikler ve koroner arter hastalığı risk faktörleri yönünden farklılık tespit edilmediğinden

SYNTAX skoru üzerine etki eden tek değişkenin vitamin D düzeyi olması sağlandı. SYNTAX skoru; D vitamini düşük olan grup 1 de ortalama 17,48; grup 2 de ise ortalama 6.56 olarak saptandı. SYNTAX skoru D vitamini düşük olan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,00).

Bu konuda daha önce Liew JY ve ark. yapmış oldukları 375 hastadan oluşan çalışmada koroner anjiyografi yapılan hastalarda koroner arter hastalığı olanlarda D vitamini düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca koroner arter hastalığı olanlar tek, iki, üçlü damar hastalığı olarak gruplandırılmış, üç damar hastalığı olanlarda tek damar hastalığı olanlara göre vitamin D düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (72). Yapılan bu çalışmada koroner arter hastaları 3 gruba ayrılmış, SYNTAX veya GENSINI gibi skorlama sistemi kullanılmamıştır. Yine benzer olarak Verdoia M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir çalışmada 1484 hasta D vitamini düzeylerine göre üç gruba ayrılmış. D vitamini düşük saptanan hastalarda özellikle sol ana ve sağ koroner arter darlıkları yüksek bulunmuştur (73).

Şeker T. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise stabil koroner arter hastalığı olan 209 hasta, sağlıklı 102 kontrol ile karşılaştırılmış olup, hasta grubunda anlamlı olarak vitamin D düzeyi düşük bulunmuştur. Ayrıca serum vitamin D düzeyleri stabil koroner arter hastalarında SYNTAX skoru ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (74).

Shor R. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada elektif olarak koroner anjiyografi yapılan 101 hasta incelenmiş, patolojik koroner anjiyografi bulgusu saptananlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (75). Akın F. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da koroner anjiyografi uygulanan 239 hastanın serum vitamin D düzeyleri ile GENSINI skorları arasındaki ilişki değerlendirilerek vitamin D düzeyi ile GENSINI arasında negatif korelasyon saptanmıştır (76).

Fakat Goleniewska B. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ilk kez geçirilen akut ST elevasyonlu 130 hasta incelenmiş, fakat vitamin D düzeyleri ile GENSINI skoru arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (77).

Çalışmamızda ayrıca araştırılan diğer bir parametre nötrofil/lenfosit oranıydı. Bilindiği gibi ateroskleroz başlangıç evrelerinde enflamasyonun rol oynadığı plak rüptürü ile sonuçlanan bir süreçtir.

Önceki çalışmalar nötrofil/lenfosit oranının akut myokart enfarktüsü ve stabil koroner arter hastalarında mortalite ve morbidite öngörücüsü olabileceğini göstermiştir (78,79).

Artmış nötrofil sayısının koroner aterosklerozun varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (80). Nötrofiller artmış kan viskozitesi ve hiperkoagulabilite ile ilişkili bulunmuştur (81). İki gruptaki nötrofil/lenfosit oranı değerlendirildiğinde, grup 1'de $4,23 \pm 3,7$, grup 2 de ise $3,33 \pm 1,7$ olduğu ortaya kondu. D vitamini düşük olan grupta, kontrol grubuna göre nötrofil/lenfosit oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Zhang GY. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada koroner arter hastası 219 olgu incelenmiş ve NLR ile GENSINI skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (82). Ayrıca Chen J. Ve arkadaşlarını yaptıkları çalışmada 2976 koroner arter hastası 571 kontrol grubu incelenerek NLR ile GENSINI skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. NLR > 2.04 olanlar koroner arter hastalığı açısından yüksek riske sahiptir (83).

Sönmez ve arkadaşlarının yapmış olduğu stabil anginalı 175 hastadan oluşan bir çalışmada NLR oranı yüksekliği ile koroner arter hastalığının varlığı ve karmaşıklığı arasındaki ilişki SYNTAX skoru ile araştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (84).

Saptadığımız bu sonucun diğer çalışmalarla korele çıkması verilerin güvenilirliğini desteklemektedir.

Çalışmamız sonunda D vitamini eksikliğinin koroner arter hastalığı yaygınlığı açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşünüldü. Çalışmamıza dahil edilen vaka sayısı 118 idi. Hasta sayısının eksikliği çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık olarak dikkat çekmektedir.

Gelecekte yapılması planlanan çalışmalarda vitamin D düzeyi ile koroner arter hastalığının yaygınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için daha geniş hasta

serileri içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamız ileride yapılacak olan vitamin D suplementasyonun ateroskleroza etkisinin araştırılması için de yol gösterici nitelikte bir çalışma olarak literatürde yerini alacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Elde edilen tüm gelişmelere karşın halen en sık ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve ülkeler için önemli sağlık harcamalarına yol açmaktadır (1). Kardiyovasküler hastalıkların temelini multifaktöriyel olması birincil ve ikincil korunmaya yönelik girişimlerin de çok yönlü olmasını gerektirmektedir. Koruyucu önlemlere genç yaşlarda başlanmalı toplumda risk grubuna göre yaklaşım stratejileri belirlenmelidir (5,3).

Çalışmaya katılan hastalar; D vitamini <20 ng/ml olanlar grup1, >20 ng/ml olanlar grup 2 olarak belirlendi. Her iki grup arasında koroner risk faktörlerinden hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara içiciliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca yaş, cinsiyet total kolesterol, HDL, LDL, ürik asit, PLT, WBC açısından da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki grup arasında bu parametreler açısından anlamlı fark bulunmaması D vitamini ile SYNTAX skoru arasındaki ilişkiyi tek değişkenli olarak incelememize fırsat sağladı.

D vitamini düşük olan grup 1 ile grup 2'nin SYNTAX skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, grup 1 de SYNTAX skorları grup 2 den yüksek saptanmıştır. Böylece D vitamini düzeyi düşüklüğü ile akut koroner sendromlu hastalarda, koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. D vitamini düşüklüğü koroner arter hastalığı için yeni bir risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi için vaka sayısının daha fazla olduğu geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ÖZET

Giriş: Koroner arter hastalığı (KAH) tüm ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Elde edilen tüm gelişmelere karşın halen en sık ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve ülkeler için önemli sağlık harcamalarına yol açmaktadır (1).

Kardiyovasküler hastalıkların temelinin multifaktöriyel olması birincil ve ikincil korunmaya yönelik girişimlerin de çok yönlü olmasını gerektirmektedir. Koruyucu önlemlere genç yaşlarda başlanmalı toplumda risk grubuna göre yaklaşım stratejileri belirlenmelidir (5,3). 1970 li yıllardan bu yana vitamin D eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki araştırılmaktadır (57). Daha önce yapılmış bazı analizlerde koroner kalp hastalarında D vitamini eksikliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (10). Çalışmamızda akut koroner sendromlu hastalarda koroner arter hastalığı yaygınlığı ile D vitamini düzeyinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya araştırma merkezleri acil servislerine göğüs ağrısı ile başvurarak ilk değerlendirme sonucu dahil edilme kriterlerine uygun olan akut koroner sendrom tanısı alan 118 vaka dahil edildi. Anjiyografi öncesi D vitamini, ALT, AST, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, BUN, kreatin, urik asit değerleri, tam kan sayımı için kan alındı. Koroner anjiyografi kayıtları incelenerek SYNTAX skorları hesaplandı. Vakalar D vitamini düzeylerine göre <20 ng/ml olanlar vaka >20 ng/ml olanlar kontrol grubu olarak randomize edildi. Bulgular SPSS 16 programı ile değerlendirildi.

Bulgular: Vaka ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. SYNTAX skoru D vitamini düşük olan grup 1 de ortalama 17,48 (4 - 104);grup 2 de ise ortalama 6.56 (1- 19,5) olarak saptandı. SYNTAX skoru D vitamini düşük olan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p <0,05). İki grup arasındaki nötrofil/lenfosit oranı T test ile değerlendirildi. Grup 1'de 4,23±3,7, grup 2 de 3,33±1,7 olarak saptandı. Nötrofil/lenfosit oranı D vitamini düşük olan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p <0,05).

Sonuç: Çalışmamızda D vitamini düzeyi düşüklüğü ile akut koroner sendromlu hastalarda, koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. D vitamini düşüklüğü ile koroner arter hastalığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki

bulunması, koroner arter hastalığının yaygınlığı açısından D vitamini düşüklüğünün bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. D vitamini düşüklüğü koroner arter hastalığı için risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi için vaka sayısının daha fazla olduğu başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroner anjiyografi, D vitamini eksikliği, Akut koroner sendromlar, SYNTAX

8. ABSTRACT

Background: coronary artery disease is one of the most important causes of mortality all over the world. In spite of the advances in medical and percutaneous coronary treatment strategies, mortality is still an important problem for the government and health insurance companies and it put a heavy burden on health expenditures. Cardiovascular diseases have a multifactorial basis and because of this reason primary and secondary prevention strategies have to be evaluated in detail and prevention against novel risk factors has to be individualised for every patient. All through the years the link between vitamin D deficiency and cardiovascular disease has been investigated. In most of the research the prevalence of vitamin D deficiency has been found to be high among the patients with non coronary artery disease. In our study we aimed to determine the relation between vitamin D deficiency and the extent of coronary artery disease in patients diagnosed with acute coronary syndrome.

Methods: We included 118 patients admitted to the emergency services of trial centers and who meet the inclusion criteria and diagnosed with acute coronary syndrome. Before coronary angiography, blood sampling for routine biochemical parameters, complete blood count and 25 OH vitamin D was performed. After coronary angiography SYNTAX score was calculated for each patient. Thereafter, patients were randomised into two groups according to 25 OH vitamin D levels. Patients with vitamin D levels <20 ng/ml were defined as the group 1 and patients with vitamin D >20 ng/ml were defined as the control group (group 2).

Results: There was no difference between the two groups according to demographic properties and coronary artery disease risk factors. The median value of SYNTAX score was found to be 17,48 (4-104) in group 1 and 6,56 (1-19,5) in group 2. SYNTAX score was found to be statistically significantly higher in group 1 than the control group ($p>0,05$). The NLR was found to be $4,23\pm 3,7$ in group 1 and $3,33\pm 1,7$ in group 2. NLR was significantly higher in group 1 ($p<0,05$).

Conclusion: In our study we have determined that SYNTAX score was significantly higher in acute coronary syndrome patients with vitamin D deficiency. According to the results of our study we can hypothesise that vitamin D deficiency can

be regarded as a novel risk factor for the extent of coronary artery disease. However, we need large scale prospective research in order to make more definite conclusion about the importance of vitamin D deficiency in coronary artery disease.

Keywords: coronary angiography, vitamin D deficiency, acut coronary syndrome, SYNTAX

9. KAYNAKLAR

- 1- Vasan R S, Benjamin E J. The burden of increasing worldwide cardiovascular disease, In: Valentin Fuster, R. Wayne Alexander. Hurst's The Heart. 11. ed. USA, The McGraw-Hill Companies 2004; 15-43.
- 2- Umar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji (Çev.Ed.:Uğur Çevikbaş) W.B.Saunders Company 2000; 310-311. 3. Kantarcı M, Duran C, Durur I ve ark. Koroner Arterlerin Değerlendirilmesinde Multi Dedektör BT Anjiyografi: Teknik, Anatomi ve Varyasyonlar. Bilgisayarlı Tomografi Bülteni 2004; 2:90-99
- 3- Falk E, Prediman KS. Atherothrombosis and Thrombosis- Prone Plaques, İn: Valentin Fuster, R. Wayne Alexandre. Hurst's The Heart. 11. ed. USA, The McGraw- Hill Companies 2004; 1123-1139.
- 4- Rosamond W, Flegal K, Furie K. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117, e25
- 5- Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease, In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, eds. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2008; 1-22.
- 6- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. Circulation 2001; 104 (23): 2855-64.
- 7- Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and Cardiovascular Disease; Will It Live Up to its Hype? J Am Coll Cardiol 2011; 58:1547–56.
- 8- Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, Grant WB, Holick MF, Dekker JM. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality Clinical Endocrinology 2011; 75:575–584.

- 9- Vanga SR, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of Vitamin D in Cardiovascular Health. *Am J Cardiol* 2010; 106:798–805.
- 10- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB, 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men A Prospective Study *Arch Intern Med.* 2008; 168 (11):1174-1180
- 11- Ertaş FS, Oral D. Koroner Anjiyografi in *Kardiyoloji*, Candan İsfendiyar, Oral Derviş (eds). Antıp, Ankara 2002.
- 12- Jeffery PJ. Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound Imaging. In *Braunwald Heart Disease*, Zipes, Libby, Bonow (eds), 7th. Ed. 2005; 440-41.
- 13- Bruce WF. Nonatherosclerotic Coronary Heart Disease. In *The Heart*. Valentin Fuster, R Wayne Alexander, Robert A Rourke (eds) 11. Ed. 2004; 1175-81.
- 14- Yılmaz E, Meriç M. Anjiokardiyografi in *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji derg (Journal İnt Med Scien)*. Kalp görüntüleme yöntemleri özel sayısı 2005; 42:1- 13.
- 15- Niranjana S, Deepak B. Left Heart Catheterization. In *Manuel of Cardiyovasculer Medicine*. Topol Eric J, Griffin Brian P. Second ed 2004; 738-763.
- 16- Berger PB. Diagnostic Coronary Angiography and Ventrilography. In *Mayo Clinic Cardiology Review* 2000;871-880
- 17- A Necmi. Koroner anjiyografi özel sayısı. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Derg (Journal İnt Med Scien)*, 2007; (3)42:1-85.
- 18- Stables RH, Knight CJ, McNeill JG, Sigwart U. Coronary stenting in the management of myocardial ischaemia caused by muscle bridging. *Br Heart J* 1995; 74:90-92.
- 19- ESC Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2010, Suppl 3

- 20- The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. Georgios Sianos, MD, PhD; Marie-Angèle Morel, BSc; Arie Pieter Kappetein, MD, PhD; Marie-Claude Morice, MD; Antonio Colombo, MD; Keith Dawkins, MD; Marcel van den Brand, MD, PhD; Nic Van Dyck, RN; Mary E Russell, MD; Friedrich W. Mohr, MD; Patrick W Serruys* MD, PhD. *EuroInterv.* 2005;1:219-227
- 21- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 13;51:606-98.
- 22- Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1 (2):219-27.)
- 23- Hansson G.K.: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J. Med* 2005 352;1685–1695.
- 24- Libby P, Braunwald E. Braunwald’s heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, Pa.; Edinburgh: Saunders Elsevier 2008.
- 25- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-75.
- 26- libby P.: Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 420 (2002); 868–874.
- 27- Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333–366.
- 28- Burke A.P., Kolodgie F.D., et al.: Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis, *Circulation* 2002 105;297–303.
- 29- Kolodgie F.D., Burke A.P. et al: The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes, *Curr Opin Cardiol* 2001 16; 285–292.

- 30- Virmani R., Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A.: Vulnerable plaque the pathology of unstable coronary lesions, *J Interv Cardiol* 2002 15;439–446.
- 31- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*.1995;91 (11):2844
- 32 - Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-366
- 33- Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*, 2004. 1123-1139.
- 34- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92 (5):1355-74.
- 35- Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions. An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20;1177-8.
- 36- Haskell W.L., Alderman E.L., Fair J.M., Maron D.J., Mackey S.F., Superko R., Williams P.T, Johnstone I.M., Champagne M.A., Krauss R.M.: Effects of intensive multiple risk factor reducti on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*, 1994; 89:975-90.
- 37- Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97;1195-1206.
- 38- Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177–1189.

- 39- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart journal* 2007;28:1598-1660, 61.
- 40- Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2011, Suppl 3.
- 41- Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *am heart j.* 2002;144:1012–1017.
- 42- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation *European Heart Journal* (2012)33, 2569–2619.
- 43- Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998;31:3-11
- 44- Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* (2012) 33, 2551–2567.
- 46- Ataş A, Çakmak A, Soran MD vitamini metabolizması ve rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008; 4:1-7
- 47- Lee JH, O’Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF, Vitamin D Deficiency An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949–56.
- 48- Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167:1159–65.

- 49- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20:713–9.
- 50- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29:650–6.
- 51- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117:503–11.
- 52- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systemic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307–14
- 53- 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, *AHA Circulation* 1998; 97:1876-1887.
- 54- Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas, American Heart Association 1994; 93.
- 55- Ross R. Atherosclerosis –an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
- 56- Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high risk populations; Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11:462-471.
- 57- Leu M, Giovannucci E. Vitamin D: Epidemiology of cardiovascular risks and events *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25 2011; 633–646.
- 58- Vanga SR, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of Vitamin D in Cardiovascular Health. *Am J Cardiol* 2010; 106:798–805.

- 59- Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100:593-603.
- 60- Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 266-71.
- 61- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353–373.
- 62- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110:229–238.
- 63- YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110:229–238.
- 64- Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, Jaccard N, Knoll E, Stern N. 25-Hydroxyvitamin D3-1 -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation.* 2005;111:1666–1671.
- 65- Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest.* 1987; 79:1659–1664.
- 66- Aihara K, Azuma H, Akaike M, Ikeda Y, Yamashita M, Sudo T, Hayashi H, Yamada Y, Endoh F, Fujimura M, Yoshida T, Yamaguchi H, Hashizume S, Kato M, Yoshimura K, Yamamoto Y, Kato S, Matsumoto T. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem.* 2004;279:35798–35802.
- 67- Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res.* 2003;26:27–33.

- 68- Amann K, Tornig J, Flechtenmacher C, Nabokov A, Mall G, Ritz E. Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:2043–2048.
- 69- Thomas J. Wang, MD. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease *Circulation* 2008;117:503-511
- 70- Chen WR The effects of low vitamin D on coronary artery disease. *Heart Lung Circ*. 2014 Apr;23 (4):314-9.
- 71- Ibar Al Mheid Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur Heart J*. 2013 Dec;34 (48):3691-8.
- 72- Liew JY Circulating vitamin D levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease but not peripheral arterial disease in patients undergoing coronary angiography. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2014;10 (4):238-41.
- 73- Verdoia M Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. 2014 Jan;28 (1):52-8.*JCLA*
- 74- Seker T Serum 25-hydroxyvitamin D level and extent and complexity of coronary artery disease. *Heart Lung Circ*. 2014 Apr;23 (4):314-9.
- 75- Shor R. 25 hydroxyvitamin D levels in patients undergoing coronary artery catheterization *Eur J Intern Med*. 2012 Jul;23 (5):470-3.
- 76- Akin F Serum vitamin D levels are independently associated with severity of coronary artery disease. *J Clin Lab Anal*. 2014 Jan;28 (1):52-8.
- 77- Beata Goleniewska Vitamin D level and extent of coronary stenotic lesions in patients with first acute myocardial infarction *Cardiology Journal* 2014, Vol. 21, No. 1, pp. 18–23

- 78- Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:747-52.
- 79- Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008;395:27-31.
- 80- Kawaguchi H, Mori T, Kawano T, Kono S, Sasaki J, Arakawa K. Band neutrophil count and the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1996;132:9-12
- 81- Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J. Cardiol* 2010;105:186-91
- 82- Zhang GY Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis. *Genet Mol Res.* 2014 Nov 11;13 (4):9382-9.
- 83- Chen J Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: a Gensini score assessment. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21 (12):1271-82.
- 84- Sönmez, Osman, et al. "Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study." *Anadolu Kardiyol Derg* 13 (2013): 662-7.

10. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Murat UĞURLU

Ünvanı : Kardiyoloji asistanı

Doğum tarihi ve yeri : 29.05.1983 / Bolu - Seben

Medeni hali : Evli

Eğitim:

1997-2001 Bolu İzzet Baysal Anadolu Lisesi

2001-2007 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

2011-2015 Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi / Kardiyoloji Uzmanlık Öğrencisi

Yabancı Dil: İngilizce