



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE AKUT KORONER SENDROM ÖN TANISIYLA  
TETKİK EDİLEN HASTALARDA ÖLÇÜLEN SCUBE-2 DÜZEYİNİN  
KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ VE KORONER  
KOLLATERAL DAMAR GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÇAĞAÇ YETİŞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayhan AKÖZ

**AYDIN-2019**

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE AKUT KORONER SENDROM ÖN TANISIYLA  
TETKİK EDİLEN HASTALARDA ÖLÇÜLEN SCUBE-2 DÜZEYİNİN  
KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ VE KORONER  
KOLLATERAL DAMAR GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÇAĞAÇ YETİŞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayhan AKÖZ

**AYDIN-2019**

## ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Acil Tıp Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği olan ve tez danışmanım olan saygıdeğer hocam Sayın Doç. Dr. Ayhan AKÖZ'e, acil tıp uzmanlığının sınırlarını sadece hayal gücümüzle çizebileceğimizi ben ve asistan arkadaşlarım başta olmak üzere tüm Türkiye'ye gösteren Doç. Dr. Mücahit AVCİL'e, bir acil uzmanı olarak yetişmemde hem bana aktardıkları tecrübeleri hem de bilgi birikimleri ile büyük katkıları olan değerli hocalarım Doç. Dr. Mücahit KAPÇI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Ali DUMAN ve Dr. Öğr. Üyesi Yunus Emre ÖZLÜER'e, asistanlığımın büyük bölümünde anabilim dalı başkanlığımızı yapan, şu anda farklı kurumda çalışıyor olsa da kalbi hep bizimle atan, tez sürecinde benden hiçbir yardımını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Kenan Ahmet TÜRKDOĞAN'a;

Tez veri toplama sürecimde desteklerini esirgemeyen, sanki kendi tezlerini yapar gibi özen gösteren başta Dr. Talha TATLI ve Dr. Mustafa Emin SERİN olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma;

Tez hazırlama sürecimde yardımlarını benden esirgemeyen Uzm. Dr. Mithat SELVİ ve Araştırma Görevlisi Dr. Yaşam UMUTLU'ya;

Doğduğum günden bugüne attığım her adımda arkamda maddi ve manevi desteklerini hissettiğim fedakâr anneme, babama ve kız kardeşime;

Hayatıma girdiği ilk günden beri sevgisini, saygısını ve desteğini arkamda hissettiğim, ruh ikizim, güzel eşim Sayın Magdalena Kinga YETİŞ'e;

Doğumu ile beni bambaşka heyecanlar ve duygular ile tanıştıran evimizin neşesi biricik oğlumuz Eray Jakub YETİŞ'e;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Çağaç YETİŞ

Aydın, 2019

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO DİZİNİ .....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ÖZET.....	IX
ABSTRACT .....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Koroner Arteriel Dolaşım.....	3
2.2. Lipoprotein Metabolizması.....	4
2.2.1. Şilomikron Metabolizması.....	4
2.2.2. VLDL Metabolizması .....	5
2.2.3. LDL Metabolizması .....	6
2.2.4. HDL Metabolizması.....	6
2.2.5. Kolesterol Metabolizması .....	7
2.3. Ateroskleroz.....	9
2.3.1. Tanım .....	9
2.3.2. Risk Faktörleri.....	9
2.3.3. Aterosklerotik Lezyonların Oluşumu.....	10
2.3.4. Lezyonların Büyümesi ve Hastalığın İlerlemesi .....	11
2.3.5. Plak Aktivasyonu, Tromboz ve Enfarkt .....	12
2.4. Akut Koroner Sendromlar (AKS).....	12
2.4.1. Tanım .....	12
2.4.2. Epidemiyoloji .....	13
2.4.3. Patogenez .....	13
2.4.4. İlk Değerlendirme ve Yönetim.....	14
2.4.5. NSTEMI-AKS.....	14
2.4.6. STEMI.....	18
2.4.7. AKS Tedavisi .....	20
2.5. SYNTAX (Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) Skoru.....	25
2.6. Koroner Kollateral Dolaşım (KKD) .....	29
2.6.1. KKD'nin Klinik Önemi.....	30

2.6.2. KKD Gelişimini Etkileyen Faktörler .....	30
2.7. SCUBE-2 [signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein-2] .....	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA .....	45
6. SONUÇLAR .....	53
7. SINIRLILIKLAR.....	54
8. KAYNAKLAR .....	55



## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Normal ve Anormal Lipit Düzeyleri.....	10
<b>Tablo 2.</b> AMI: EKG ve infarkt ilişkili arter ve mortalite.....	19
<b>Tablo 3.</b> NSTEMI-AKS'li hastalarda erken invaziv stratejinin veya iskemi odaklı stratejinin uygun seçimi ile ilişkili faktörler.....	24
<b>Tablo 4.</b> Leaman skorlamasındaki segment ağırlık faktörleri.....	26
<b>Tablo 5.</b> SYNTAX skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri.....	27
<b>Tablo 6.</b> SYNTAX skorlama algoritması.....	28
<b>Tablo 7.</b> Rentrop Sınıflaması.....	30
<b>Tablo 8.</b> Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri.....	32
<b>Tablo 9.</b> Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımları.....	36
<b>Tablo 10.</b> Hastaların şikâyet ve tanı dağılımları.....	36
<b>Tablo 11.</b> SYNTAX Skoruna göre hastaların cinsiyet, şikâyet ve tanılarının karşılaştırılması.....	37
<b>Tablo 12.</b> SYNTAX Skor grupları arasında Total kolesterol, LDL, HDL, TG düzeylerinin karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 13.</b> SYNTAX Skor grupları arasında tam kan ve biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 14.</b> SYNTAX Skor grupları arasında troponin T düzeylerinin karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 15.</b> SYNTAX Skor grupları arasında SCUBE-2 düzeylerinin karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo 16.</b> Kollateral akım ve SYNTAX Skoru gruplarının yaş dağılımları.....	41
<b>Tablo 17.</b> Kollateral akım var ve yok gruplarına göre hastaların cinsiyet, şikâyet ve tanılarının karşılaştırılması.....	41
<b>Tablo 18.</b> Kollateral akım var ve yok grupları arasında Total kolesterol, LDL, HDL, TG düzeylerinin karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 19.</b> Kollateral akım var ve yok grupları arasında tam kan ve biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 20.</b> Kollateral akım var ve yok grupları arasında troponin T düzeylerinin karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 21.</b> Kollateral akım var ve yok grupları arasında SCUBE-2 düzeylerinin karşılaştırılması.....	44

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SCUBE-2 Ölçümünde kullanılan standart grafiği.....	34
Şekil 2. ROC analizinde yüksek SYNTAX skoru için SCUBE-2 düzeyi kestirim değeri ve bu değeri için sensitivite ve spesifite değerleri.....	40
Şekil 3. ROC analizinde koroner kollateral akım varlığı için SCUBE-2 düzeyi kestirim değeri ve bu değeri için sensitivite ve spesifite değerleri.....	44



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**ABC proteini:** Adenozin trifosfat bağlayıcı protein

**ACAT:** Açıl-Co A kolesterol açıl transferaz

**ACC:** Amerikan Kardiyoloji Koleji

**ACE:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim

**AHA:** Amerika Kalp Birliği

**AKS:** Akut koroner sendrom

**ALT:** Alanin aminotransferaz

**AMİ:** Akut miyokart iskemisi

**ApoB:** Apolipoprotein B

**Aptt:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

**ARB:** Anjiyotensin reseptör blokörü

**AST:** Aspartat aminotransferaz

**AUC:** Eğri altında kalan alan

**AV:** Atriyoventriküler

**BMS:** Çıplak metal stent

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**BUN:** Kan üre azotu

**CABG:** Koroner arter by-pass Grefti

**CAR:** C-Reaktif Protein/Albümin oranı

**CE:** Kolesterol esteri

**CETP:** Kolesterol ester transfer proteini

**CRP:** C-Reaktif Protein

**Cx:** Sirkumfleks arter

**DES:** İlaç kaplı stent

**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu

**EGF:** Endotelyal büyüme faktörü

**EKG:** Elektrokardiyografi

**G.A.:** Güven aralığı



**GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı  
**HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein  
**HF:** Kalp yetmezliği  
**IDL:** Orta yoğunluklu lipoprotein  
**IL-1:** İnterlökin 1  
**IU:** Uluslararası ünite  
**IV:** İntravenöz  
**KAH:** Koroner arter hastalığı  
**KBY:** Kronik böbrek yetmezliği  
**Kg:** Kilogram  
**KKD:** Koroner kollateral dolaşım  
**LAD:** Sol anterior inen arter  
**LBBB:** Sol dal bloğu  
**LCAT:** Lesitin kolesterol açıl transferaz  
**LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein  
**LMR:** Lenfosit-monosit oranı  
**Lp(a):** Lipoprotein a  
**LPL:** Lipoprotein Lipaz  
**LV:** Sol ventrikül  
**LXR:** Karaciğer X Reseptörü  
**Mg:** Miligram  
**MI:** Miyokart enfarktüsü  
**mV:** Milivolt  
**ng:** Nanogram  
**NSAİİ:** Non steroid antienflamatuar ilaç  
**NSTE-AKS:** ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlar  
**NSTEMI:** ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü  
**PCI:** Perkütan koroner girişim  
**PLTP:** Fosfolipit transfer proteini  
**RCA:** Sağ koroner arter

**SC:** Subkutan

**SS:** Standart sapma

**STEMİ:** ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü

**TGF-beta:** Transforme edici büyüme faktörü beta

**TG:** Trigliserit

**TNF:** Tümör nekroz faktörü

**UA:** Unstabil angina (kararsız angina)

**UFH:** Fraksiyone olmayan Heparin

**VLDL:** Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein



## ÖZET

### **Acil serviste akut koroner sendrom ön tanısıyla tetkik edilen hastalarda ölçülen scube-2 düzeyinin koroner arter hastalığı ciddiyeti ve koroner kollateral damar gelişimi ile ilişkisi**

**Amaç:** SCUBE-2 [signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein-2] EGF süper ailesine ait bir hücre yüzey proteinidir ve gelişme, organogenez ve dallanan morfogenezde önemli rol oynar. İnsan koroner arterlerinde ateroskleroz gelişiminde, progresyonunda ve anjiyogenezde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Literatürde koroner arter hastalığı(KAH) ve koroner kollateral dolaşım(KKD) ile SCUBE-2 ilişkisi hakkında çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada SCUBE-2'nin ateroskleroz ve anjiyogenezde rol oynadığından yola çıkılarak KAH ciddiyeti ve KKD ile SCUBE-2 düzeyinin ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız 01.11.2018–01.05.2019 tarihleri arasında Acil Tıp Kliniği'nde AKS nedeniyle tetkik edilerek AKS ön tanısıyla Kardiyoloji Kliniği'nce koroner anjiyografileri yapılan 18 yaş üzeri 67 hastayla yapılmıştır. Hastaların acil kliniğinde rutin biyokimya tetkikleri için jel seperatörlü biyokimya tüpüne alınan kanın hastanın istenen tetkikleri için gereken miktarı alındıktan sonra kalan kısım 3000xg'de 10 dk santrifüje edilip serum ayrıldı ve çalışma gününe kadar -80<sup>0</sup>C'de saklandı. SCUBE-2 düzeyleri tayini için ELİSA kiti kullanıldı. Hastaların koroner anjiyografileri yorumlanarak KAH ciddiyetini belirlemek için SYNTAX skorlaması yapıldı. 0-22 puan arası düşük SYNTAX skor grubu, ≥23 puan ise yüksek SYNTAX skor grubu olarak gruplandı. KKD için Rentrop sınıflandırması kullanıldı. Rentrop grade 0 olan hastalar kollateral akım yok, Rentrop grade 1-2-3 olan hastalar kollateral akım var olarak gruplandı.

**Bulgular:** Serum SCUBE-2 düzeyleri yüksek SYNTAX skorlu grupta düşük SYNTAX skorlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. (Sırasıyla 1092,31±1088,84 ng/L ve 408,37±337,39 ng/L p=0,001). Benzer şekilde serum SCUBE-2 düzeyleri kollateral akım var olan grupta yok olan gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. ( sırasıyla 597,21±618,38 ng/L ve 106,99±122,14 ng/L p<0,001). ROC (Receiver operating characteristic Curve) analizinde KAH ciddiyeti için SCUBE-2 kestirim değeri >472,9185 ng/L saptandı. Bu değer yüksek SYNTAX skorunu öngörmedeki sensitivite değeri %83,3, spesifite değeri ise %61,8 idi. (AUC 0,801(%95 Güven Aralığı (G.A.): 0,669-0,932) KKD varlığı için ise SCUBE-2 kestirim değeri >72,0265 ng/L saptandı. Bu değer

KKD varlığını öngörmedeki sensitivite değeri %87,9, spesifite değeri ise %66,7 idi. (AUC 0,875 (%95 Güven Aralığı (G.A.): 0,789-0,967).

**Sonuç:** Literatürde ilk defa serum SCUBE-2 düzeyi ile KAH ciddiyeti ve KKD ilişkisi araştırılmış olup hem KAH ciddiyetini hem de KKD varlığını öngörmeye rol oynayabileceği bu çalışmada tespit edilmiştir. Serum SCUBE-2 düzeylerinin KAH ciddiyetini tespit etmek ya da KKD varlığını saptamak amacıyla ileride bir biyomarker olarak kullanılabilmesi düşüncesindeyiz. Bunun yanı sıra koroner kollateral dolaşımı indüklemeye potansiyeli olan SCUBE-2 potansiyel tedavi yöntemi olma konusunda da umut vermektedir.



## ABSTRACT

**The relationship between SCUBE-2 levels and coronary artery disease severity and coronary collateral vessel development in patients with acute coronary syndrome in emergency department.**

**Objective:** SCUBE-2 [signal peptide-CUB (complement C1r / C1s, UEGF, and Bmp1) - EGF (epidermal growth factor) -like domain-containing protein-2] is a cell surface protein of the EGF superfamily and is involved in development, organogenesis and branching morphogenesis. There are studies stating that it plays a role in the development and progression of atherosclerosis in human coronary arteries and is also effective in the process of angiogenesis. There is no study in the literature on the relationship between coronary artery disease (CAD) and coronary collateral circulation (CCC) and SCUBE-2. Since SCUBE-2 plays a role in atherosclerosis and angiogenesis process; the aim of this study was to investigate the relationship between SCUBE-2 levels and the severity of CAD and CCC existence.

**Methods:** Our study was conducted in the Emergency Medicine Clinic between 01.11.2018 and 01.05.2019 with 67 patients who were above 18 years of age undergoing coronary angiography by the Cardiology Clinic for the treatment of ACS. Blood samples taken for routine biochemistry tests in the emergency clinic were placed in a gel separator biochemistry tube and after taking the amount required for the tests for the patient from the blood sample, the remaining part in the tube was centrifuged at 3000xg for 10 min and the serum was separated and stored at -80°C until analysis. ELISA kit was used for the determination of SCUBE-2 levels. Coronary angiographies were evaluated and SYNTAX scoring was performed to determine the severity of CAD. The SYNTAX score group with a score of 0-22 was named as a low SYNTAX score group, and the score group with a score of  $\geq 23$  was named as a high SYNTAX score group. Rentrop classification was used to determine CCC. Patients with Rentrop grade 0 were grouped as no collateral flow group, and the patients with Rentrop grade 1-2-3 were grouped as collateral flow available group.

**Results:** Serum SCUBE-2 levels were found to be significantly higher in the group with higher SYNTAX scores than the group with lower SYNTAX scores. ( $1092.31 \pm 1088.84$  ng/L and  $408.37 \pm 337.39$  ng/L respectively  $p = 0.001$ ). Similarly, serum SCUBE-2 levels were significantly higher in patients with collateral flow available group than the group with no collateral flow. ( $597,21 \pm 618,38$  ng/L and  $106,99 \pm 122,14$  ng/L respectively  $p < 0,001$ ). In

the ROC (Receiver operating characteristic Curve) analysis, the SCUBE-2 cut-off value for CAD severity was found to be  $>472,9185$  ng/L. The sensitivity of this value in predicting the high SYNTAX score was 83.3% and the specificity was 61.8%. (AUC 0,801 (95% Confidence Interval (CI): 0,669-0,932). For the presence of CCC, the SCUBE-2 cut-off value was found to be  $>72,0265$  ng/L. The sensitivity of this value in predicting the presence of CCC was 87.9% and the specificity was 66.7%. (AUC 0.875 (95% CI: 0.789-0.967).

**Conclusion:** The relationship between serum SCUBE-2 levels and CAD severity and CCC has been investigated for the first time in the literature and it has been determined in this study that it can play a role in predicting both the severity of CAD and the presence of CCC. We believe that serum SCUBE-2 levels may be used as a biomarker in the future to determine the severity of CAD or to detect the presence of CCC. In addition, SCUBE-2, which has the potential to induce coronary collateral circulation, is also promising to be a potential treatment method.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epikardiyal koroner arterlerin aterosklerotik hastalığı-koroner arter hastalığı (KAH)- iskemik kalp hastalığı olan hastaların büyük çoğunluğunun ana sebebidir. (1) Ateroskleroz; arteriel duvarın kronik, lipit bağımlı inflamatuvar hastalığıdır ve plak gelişimine neden olur. (2) Aterosklerotik plak, damar duvarında tekrarlayan yaralanmalar sonucu oluşur. Makrofajlar ve düz kas hücreleri, plak gelişiminde ana hücresel elementlerken, lipitler ise hücre dışı ortamda daha baskındır. (1)

Total kolesterolün ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterolün yüksekliği, HDL (high density lipoprotein) kolesterolün düşük oluşu, KAH gelişimi açısından bağımsız risk faktörleridir. (3) LDL, çapı küçük olduğundan intimaya kolayca girer ve burada birikip modifiye olur. Bu nedenle ateroskleroz sürecinde önemli rol oynar. LDL karaciğerden dokulara kolesterol taşınmasında görevlidir. LDL'nin yüksek oluşu vasküler duvarda kolesterolden yoğun aterom plak oluşumu ve gelişiminden sorumludur. Diğer lipoproteinlerden VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) ve şilomikronlar ise yapıca büyük olmaları nedeniyle vasküler duvardan geçemezler. Bu sebeple ateroskleroz oluşumunda önemli rolleri yoktur. (4)

Ateroskleroz, üzerine binmiş trombüsle birlikte akut miyokart enfarktüsü (AMI) 'nin temel nedenidir. (5) Akut Koroner Sendrom (AKS)'da aterosklerotik plak rüptürü ve trombosit bakımından zengin trombüs gelişir. Koroner kan akımı aniden azalır ve miyokart iskemisi oluşur. Oksijen arz-talep uyumsuzluğunun derecesi ve süresi, hastanın nekrozsuz (kararsız angina) geri dönüşümlü miyokart iskemisi mi, nekrozlu (AMI) miyokart iskemisi mi geliştirdiğini belirler. (1) Bu durumda kan akımını sağlayan alternatif bir yol olarak koroner kollateral dolaşım (KKD) devreye girer. (6) Koroner kollateraller, koroner arterlerde akımı kısıtlayacak daralma oluştuğunda oluşan basınç gradiyentinin sonucunda genişleyerek alternatif bir akım yolu sağlar. (7) İyi gelişmiş koroner kollateral dolaşım varlığı miyokardiyal iskemiye azaltan bir faktördür. (8)

AKS; kararsız angina (UA), ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü (NSTEMI), ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) ve ani kardiyak ölümü içeren benzer patofizyolojiyi paylaşan iskemik miyokardiyal olayların spektrumunu yansıtır. (9) Bu aşamada anahtar nokta; elektrokardiyografide (EKG) ST segment

yükselmesi (ST Elevasyonu) ya da yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB) olup olmadığının saptanmasıdır. Bu EKG bulguları muhtemelen tamamen tıkanmış koroner arter varlığını ve acil koroner anjiyografi ile reperfüzyon tedavisi uygulamak için endikasyon olduğunu gösterir. (10)

SYNTAX (SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) skoru, koroner vaskülariteyi, lezyonların sayısı ve fonksiyonel etkileri, yerleri ve karmaşıklıkları bakımından prospektif olarak karakterize etmek üzere geliştirilmiştir. Daha karmaşık bir hastalığın göstergesi olan daha yüksek SYNTAX skorları, daha büyük bir terapötik zorluğu temsil eder ve potansiyel olarak daha kötü prognoza sahip olduğu varsayılır. (11) Bu skorlamada; %50'nin üzerindeki darlıklar değerlendirmeye alınmış, ayrıca darlığın total olup olmadığı, darlığın seviyesi, boyutu, kollateral akım varlığı, bifürkasyon-trifürkasyon lezyonu olma durumu, şiddetli kıvrımlı damarlar, ağır kalsifikasyon gibi çeşitli kriterler kullanılmıştır. (12)

KKD'nin belirlenmesinde kullanılan standart görüntüleme yöntemi koroner anjiyografidir. Kollateral damarların anjiyografide saptanabilmeleri için 100 mikrometre boyutunda olması gerekmektedir. (13) KKD'yi değerlendirmede en uygun anjiyografik yöntemin Rentrop kollateral sınıflama yöntemi olduğu gösterilmiştir. (14) Rentrop sınıflamasına göre; Grade 0: Görüntülenebilir kollateral kanal yok, Grade 1: Oklüde arterin yan dallarında doluş var, ancak epikardiyal segmente ulaşan bir boyanma yok. Grade2: Epikardiyal arter parsiyel olarak dolar. Kontrast madde geçişi vardır ancak epikardiyal damar tam olarak görüntülenemez. Grade 3: Epikardiyal arter kollateral ile tam olarak dolar. Kontrast materyal kollateral damarlara geçer ve kollateraller tamamıyla opak ile dolar. Epikardiyal damarlar rahatlıkla gözlenebilir.

SCUBE-2 [signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein-2], üç farklı üyeden oluşan yeni, küçük ve evrimsel olarak korunmuş bir hücre yüzey proteini ailesine aittir ve tanımlanma sırasına göre SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 olarak adlandırılmışlardır. (15,16) SCUBE-2, kardiyovasküler dokular da dahil olmak üzere geniş bir insan dokusu spektrumunda eksprese edilir. (15,17) Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığı düşünülebilir. Ayrıca insan koroner arterlerinde ateroskleroz gelişiminde, progresyonunda ve anjiyogenezde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (18,19)



Bu çalışmada SCUBE-2'nin ateroskleroz ve anjiyogenezde rol oynadığından yola çıkılarak koroner arter hastalığının ciddiyeti ve koroner kollateral dolaşım ile SCUBE-2 düzeyinin ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Koroner Arteriel Dolaşım

Sağ ve sol aort sinüslerinden sırası ile sağ ve sol koroner arterler çıkar. Nadiren anterior desendan arter ve sirkumfleks arterler çiftli bir sol koroner ostiumdan ayrı ayrı çıkış alır. Sağ koroner arter (RCA) sağ atrioventriküler oluk boyunca adipoz doku içine gömülüdür. İnsanların %50 ila %60'ında ilk dalı sağ ventriküler çıkış yolunu besleyen konus arterdir. İfundibuler septum konus arterden çıkan septal arter tarafından beslenir. Sağ ventriküler serbest duvarını akut marjinal dalı besler. Posterior desendan arter yaklaşık %70 oranında distal sağ koroner arterden çıkar. (20,21) Dominant bir sağ koroner arterden posterior desendan ve posterolateral arter dalları çıkarak atrioventriküler (AV) nodu, his demeti, sol demet dalının posterior kısmı ile posteromedial mitral papiller kası besler. (21)

Sol ana koroner arter epikard boyunca pulmoner gövde ve sol atrium arasında çok kısa bir mesafeyi kat eder. Ardından sol anterior desendan (LAD) ve sirkumfleks (Cx) arterlere ayrılır. LAD anterior interventriküler oluğun epikardiyal yağının içinde ilerleyerek apeksin çevresine sarılır ve inferior interventriküler oluk boyunca ilerler. Septal perforatör dalları anterior septum ile apikal septumu besler. İlk septal perforatör dal his demeti ile proksimal sol demet dalını besler. LAD'nin epikardiyal diagonal dalları sol ventriküler serbest duvarı, anterolateral mitral papiller kasın bir bölümünü ve sağ ventriküler serbest duvarın medial üçte birlik kısmını besler. Sol Cx koroner arter, sol atrioventriküler oluğun yağ dokusu içinde ilerler. Bu arter lateral sol ventriküler serbest duvar ile anterolateral mitral papiller kasın bir bölümünü besler. Kardiyak kraksı geçen ve posterior desendan dalı oluşturan arter dominant koroner arterdir. Dominans insan kalplerinin %70'inde sağda, %10'unda solda ve %20'sinde iki taraf arasında paylaşımlıdır. (20,21)

## 2.2. Lipoprotein Metabolizması

### 2.2.1. Şilomikron Metabolizması

Günlük ortalama lipit alımı 81 gramdır; bunun %90'ından fazlası triaçilgliseroldür (trigliserit (TG) olarak da bilinir). (22) Kalan diyet lipitleri kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipidler ve yağ asitlerinden oluşur. Triaçilgliseroller kanda çözünmez ve bu nedenle serumda serbest olarak dolaşamazlar, şilomikron ve VLDL partikülleri olarak taşınırlar. (23) Besin alımını takiben, TG, kolesterol esterleri ve fosfolipidler midede lingual lipaz ve gastrik lipaz ile sindirilir. TG, pankreatik lipaz ile 2 monoaçilgliserol ve serbest yağ asitleri karışımına hidrolize edilirken, kolesterol esterleri, kolesterol esteraz ile kolesterol ve serbest yağ asitleri olarak işlenir. Bu ürünler, safra tuzları ve yağda çözünen vitaminler ile karışık miçellere paketlenir ve bunlar bağırsak villusunun mukozal hücreleri (enterositler) tarafından alınır. Enterositler içinde TG, 2-monoaçilgliserollerin monoaçilgliserol açıltransferaz ve diaçilgliserol açıltransferaz ile re-açılması yoluyla tekrar oluşturulurken, kolesterol ise kolesterol açıltransferaz aracılığı ile yağ asitleri ile esterleştirilir. (24) Yeniden oluşturulan TG ve kolesterol esterleri, şilomikronlar (fosfolipid bir tabaka ile çevrili lipit damlacıkları, esterlenmemiş kolesterol ve ilave apolipoprotein B-48 ve apolipoprotein A1 ile çevrili) olarak torasik kanaldan kan akışına taşındıkları lenfatik damarlara salınırlar. Şilomikronlarda trigliseritler/kolesterol oranı 8:1 veya daha fazladır. Bu onları, trigliserit/kolesterol oranı çok daha düşük olan VLDL, IDL ve şilomikron kalıntılarından ayırır. Şilomikronlar yaklaşık %80-90 oranında trigliserit içerirken bu oran VLDL'de %55 kadardır. (23,24)

Plazmaya girdikten sonra, şilomikron yüzeyi üzerindeki apo B48, vücudun çoğu dokusunda kapiller endotelial yüzeyinde bulunan lipoprotein lipazı (LPL) aktive eder. LPL'nin aktivitesi, şilomikronda triaçilgliserolün hidrolizi ile sonuçlanır. LPL aktivitesinin bir sonucu olarak, serbest yağ asitleri, ya periferik dokulara enerji kaynağı olarak salınırlar ya da adipoz dokuda triaçilgliserol içinde yeniden esterlendikten sonra depolanmak üzere salınırlar. Şilomikronlar triaçilgliserollerini kaybettiğinde partikül büyüklüğü azalır ve nispeten kolesterol açısından zenginleşirler. Dolaşımdaki TG'nin ikinci kaderi, HDL parçacıklarına aktarılmasıdır. Kolesterol ester transfer proteini (CETP), HDL'lerden kolesterol esterleri karşılığında TG'in HDL'ye transferine aracılık eder. Şilomikronların akibeti, bu metabolik işlemler sonrasında karaciğer tarafından hızla temizlenen ve plazmada

yalnızca nadiren önemli miktarlarda biriken daha küçük, kolesterolden zengin parçacıkların (şilomikron kalıntıları olarak da bilinir) oluşması ile sonuçlanır. Şilomikron kalıntıları, diyet kolesterolünün taşınmasından ve HDL ve eritrositlerden karaciğere kolesterol taşınması konusunda çok etkilidir. (25)

### 2.2.2. VLDL Metabolizması

Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) karaciğerden plazmaya salınır. Triaçilgliseroller VLDL'nin ağırlığının %50-60'ını oluşturur. Triaçilgliseroller karaciğerden kan dolaşımına taşınacak ana lipitlerdir. VLDL ayrıca, çekirdeğinde daha az miktarda kolesterol esteri taşır. Birkaç apolipoprotein içerir, ancak apo B-100 karaciğerden salgılanması için gereklidir. VLDL partiküllerinin dolaşım yarı ömrü, insanlarda 30-60 dakikadır. VLDL kolesterolün toplam kolesterol seviyesine katkısı, toplam triaçilgliserol seviyesinin 5'e bölünmesiyle tahmin edilebilir, çünkü VLDL üzerindeki triaçilgliserol/kolesterol oranı ortalama 5:1'dir. VLDL, adipoz doku kapillerlerinde metabolize edilir; burada VLDL üzerindeki Apo C-II, adipoz doku kapillerleri üzerindeki lipoprotein lipazı (LPL) aktive eder. (26) LPL, VLDL'yi yağ asitlerine ve gliserole ayırır. Yağ asitleri, depolanması için adipositler tarafından ya da beta oksidasyon için miyositler tarafından alınır.

Lipoprotein aracılı lipoliz sırasında, VLDL, kolesterol ester transfer proteini (CETP) ve fosfolipid transfer proteini (PLTP) aktiviteleri ile yeniden düzenlenir. CETP, VLDL ve HDL arasında triaçilgliseroller ile kolesterol esterlerini değiştirir. PLTP, fosfolipidlerin VLDL'den HDL'ye transferini kolaylaştırır. (27) Bu işlemle HDL, kolesterol içeriğini, başta VLDL partiküllerine olmak üzere karaciğere döndürülecek VLDL ve LDL partiküllerine boşaltır ve hücrelerden kolesterol alma kapasitesi için gerekli olan fosfolipidleri edinir ve steroidojenik hücrelere bağlanır. (28) Son çalışmalar, HDL partiküllerinin albuminle birlikte kolesterolü, kolesterol taşıma kapasitesi daha yüksek olan diğer lipoproteinlere (LDL gibi) taşımak için bir "mekik" olarak hareket ettiğini doğrulamaktadır (29). Kalan VLDL partikülü, Orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) olarak adlandırılır. IDL, LDL reseptörüne bağlanabilen Apo E'ye sahiptir ve karaciğer tarafından dolaşımdan alınır.

VLDL, karbonhidrat formunda fazla kalorinin alımına cevap olarak karaciğerde sentezlenir. Kinetik çalışmalar, de novo lipogenezin VLDL üretiminin sadece %3-5'ine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, yüksek karbonhidrat ağırlıklı diyet,

VLDL sentezini %30'a kadar artırabilir ve obeziteye bağlı dislipidemi için önemli bir mekanizmadır. (30)

### 2.2.3. LDL Metabolizması

Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low Density Lipoprotein-LDL), triaçilgliserol içeriği zayıf, sadece apo B-100 içeren bir partiküldür. LDL partikülleri, dokulara kolesterol sunumunu sağlayabilecek büyük bir kolesterol taşıma kapasitesine sahiptir, örneğin: (1) kolesterol karaciğer tarafından LDL reseptörü aracılığıyla depolanmak veya yeniden paketlenmek için alınabilir (2) kolesterol steroidogenez için gonadlara veya adrenal bezlere verilebilir (3) hücre zarı biyosentezi için kullanılabilir. LDL ağırlık olarak yaklaşık %50 fosfolipid ve %50 kolesterol ester, esterleştirelmemiş kolesterol ve triaçilgliseroldür. Bu nedenle, LDL parçacık başına diğer plazma lipoproteinlerinden daha fazla kolesterol taşır. VLDL, IDL ve LDL parçacıklarının her biri, parçacık başına 1 apo B-100 molekülü içerir. VLDL, IDL'ye ve daha sonra LDL'ye dönüştürüldüğü için, apo B 100 molekülü, kandan temizlenene kadar lipoprotein partikülünde kalır. LDL reseptörü hem trigliseritleri hem de kolesterolü dolaşımdan temizlemek için temel bir mekanizmadır. Karaciğer, LDL ve kalan lipoproteinlerin temizlenmesinden sorumlu ana organdır. Az yoğunluklu LDL partikülleri, vasküler duvardaki proteoglikanlarla daha hevesli bir şekilde etkileşime girer ve oksidasyona daha duyarlıdır ve bu nedenle ateroskleroz gelişimine önemli bir katkıda bulunur. (31)

### 2.2.4. HDL Metabolizması

HDL yolağı, yeni oluşan HDL olarak bilinen, disk şekilli apo A1 içeren hepatositler ve enterositler tarafından salınan parçacıkla başlatılır. Apo A1'in yarı ömrü yaklaşık 4-5 gündür. Bu yeni oluşan HDL partikülündeki Apo A-I, makrofajlar gibi periferik hücrelerin yüzeyinde adenosin trifosfat (ATP)- bağlayıcı kaset (ABC) proteinini, ABCA1'i aktive eder. Aktive edildiğinde, ABCA 1 proteini, hücreden yeni oluşan HDL partikülüne esterleşmemiş kolesterolü taşır. HDL partikülünün yüzeyinde kolesterol, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) ve kofaktörü apo A-I ile esterlenir. Dolaşım halindeyken, yeni oluşturulan HDL partikülleri, çekirdeğinde kolesterol esterleri barındıran olgun, küresel bir HDL partikülüne dönüştürülür. Elde edilen kolesterol esteri (CE), HDL partikülünün şeklini değiştirir ve CETP yoluyla VLDL ve LDL'ye aktarılır, sonuç olarak da hepatik apo B, E

reseptörleri tarafından hepatositlere alınır. Normal fizyolojik ortamda, HDL partikülleri, farklı lipoproteinler arasında kolesterol, triaçilgliserol ve fosfolipidlerin taşınmasını kolaylaştıran daha büyük ve daha küçük parçacıklar arasında sürekli değişmektedir ve bu durum ters kolesterol taşınmasının ilk adımı için önemlidir. (32)

### 2.2.5. Kolesterol Metabolizması

Kolesterol sert halka yapısı, kısa hidrokarbon zinciri ve polar hidroksil grubundan oluşur. Kolesterol plazmada dolaşabilir veya serbest kolesterol veya kolesterol esterleri şeklinde lipoproteinlerle paketlenir. Anormal kolesterol metabolizmasını ateroskleroz gelişimine bağlayan insan ve hayvan çalışmalarından güçlü kanıtlar vardır. Nikolai N. Anichkov ateroskleroz gelişiminde kolesterolün rolünü ilk gösteren bilim adamıdır. (33) Hem epidemiyolojik hem de genetik insan çalışmaları, daha yakın zamanda yapılan statin müdahale çalışmalarıyla birlikte, HDL dışı kolesterol düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski arasında tutarlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. (32)

İnsan vücudu için iki kolesterol kaynağı mevcuttur; de novo sentez ve diyet. Kolesterol biyosentezi, denekler kolesterolden zengin diyetten bile serum kolesterolünün çoğunu (%60-80) oluşturur. Kolesterolün bağırsaktan emilimi, kolesterol tüketiminin yüksek olduğu zamanlarda kolesterol emiliminin azalmasıyla diyet kolesterolün toplam kolesterol seviyelerine katkısını düzenleyen ana mekanizmadır. (34) Vücudumuz günde yaklaşık 700 mg kolesterol sentezler. Endoplazmik retikulum ve sitoplazma, kolesterol biyosentezinde rol oynar. Çekirdekli herhangi bir hücre kolesterol sentezleyebilse de kan kolesterolünün büyük çoğunluğu karaciğerden gelir. Bu nedenle, karaciğerin kolesterol üretme veya katabolize etme kapasitesinin düzenlenmesi, kandaki kolesterol seviyelerinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Bu duruma bir örnek, statinlerin kolesterol metabolizması üzerindeki etkisidir. Statinler karaciğerde kolesterol üretimini engelleyebilir. Bu, karaciğer LDL reseptörünün up regülasyonunu düzenleyerek kolesterolün vücuttan temizlenmesine yol açar. (32)

Hücrel kolesterol içeriğini kontrol etmek için üç ana mekanizma vardır. Bunlar 1. de novo biyosentez, 2. kolesterol alımı ve esterleşmesi ve 3. kolesterol akışıdır. Kolesterol biyosentezi, iki asetil-CoA molekülü, asetoasetil-CoA oluşturmak üzere yoğunlaştığında başlatılır. Bu reaksiyon, sitozolik tiyolaz ile katalize edilir. Asetoasetil-CoA daha sonra HMG-CoA'yı oluşturmak için başka bir asetil-CoA molekülü ile yoğunlaşır; bu reaksiyon HMG-CoA sentaz tarafından katalize edilir. HMG-CoA, HMG-CoA redüktaz ile

mevalonata indirgenir. Bu, kolesterol biyosentezindeki ana düzenleyici adımdır ve statinler bu adım üzerinden etkilerini gösterir. Bir sonraki aşama dekarboksilasyon ile mevalonattan izoprenoid birimlerinin oluşumudur. Altı izoprenoid ünitesi, skualen oluşturmak için toplanır. Bu da lanosterol içine katlanır ve bu daha sonra endoplazmik retikulum zarında kolesterol haline getirilir. (32)

Hücrel kolesterol alımının ana mekanizması, LDL gibi lipoproteinlerin endositik alımı ve kolesterol ester hidrolazları ile kolesterollerinin hidrolizidir. (35) Hücrelerdeki serbest kolesterol birikimi, hücrelerin kolesterol çekirdeğini sindirememesi sonucu hücre ölümüne neden olabilir. (36) Hücredeki kritik serbest kolesterol seviyesini korumak için, kolesterol esteri olarak depolanmak amacıyla, Açıl-Co A kolesterol açıl transferaz (ACAT) işleviyle lipit damlacıkları oluşturulur. Serbest kolesterol ihtiyacı olduğunda, kolesterol esterleri nötr kolesterol ester hidrolazlar tarafından hidrolize edilir. Damlacıklardan salınan kolesterol, hücre zarları için ve steroidojenik hücrelerde, steroid hormon sentezi için kullanılabilir. Kolesterol esterleştirme ve hidroliz döngüsü, hücrelerde kolesterol seviyelerini korumak için önemli bir tamponlama mekanizması sağlayabilir. ACAT aktivitesi kolesterol seviyelerine göre düzenlenir. (36) Ateroskleroz gelişimini destekleyen ortamda, makrofajlar, LDL reseptöründen bağımsız olan ve dolayısıyla kolesterol geri bildirim mekanizmalarına tabi olmayan bir işlem olan scavenger (temizleyici) reseptörler yoluyla modifiye LDL'yi alır. Kolesterol esterleri köpük hücrelerini meydana getirir. Hücre ölümünü önlemek için, makrofaj lizozomları otofagozomları oluşturur. (37)

Periferik seviyede (ateroskleroz ile ilgili olan makrofajlar), karaciğerden kolesterol atılımı amacıyla lipoproteinlere dahil edilecek kolesterol akışı için iki ana mekanizma vardır: İlk olarak, Karaciğer X Reseptör (LXR) sinyali ile hücrelerin kolesterol yüklenmesinden sonra genellikle aktive olan taşıyıcı ABCA-1'e dayanan aktif bir mekanizma vardır. İkincisi, kolesterol vericisi ve alıcısı arasındaki kolesterol/fosfolipid gradiyentine dayanan pasif bir mekanizma vardır. Aktif süreçte, en hevesli kolesterol alıcısı, lipit bakımından fakir olan Apo A-I'dir. Pasif yollarda ise büyük bir fosfolipit/kolesterol oranına sahip büyük HDL parçacıkları birincil kolesterol alıcılarıdır. HDL'ye ek olarak, albümin, eritrositler ve diğer plazma proteinleri hücrel kolesterolü kabul edebilir ve ters kolesterol taşınmasına katılabilir. (29,38)

## 2.3. Ateroskleroz

### 2.3.1. Tanım

Ateroskleroz, çoğu miyokart enfarktüsü, iskemik inme ve periferik arter hastalığı vakasının altında yatan nedendir. Aynı zamanda kronik kalp yetmezliği ve vasküler demansın önemli bir nedenidir. Arter duvarında lipit birikimine kronik bir inflamatuvar cevap olan ateroskleroz, başlangıçta tipik olarak, atardamarlarda yıllarca ve hatta on yıllar boyunca klinik olarak sessiz intimal plaklar ile karakterize edilir. Aterosklerotik plakların fissüre olması veya erozyonu, son organın akut iskemisine neden olmak için saniyelerden dakikalara çok kısa sürede biriken bir trombüs oluşumunu tetikler. Bu iskemi dramatik klinik bulgular ile sonuçlanır. Miyokart enfarktüsü vakalarının yaklaşık %90'ının, iskemik serebrovasküler olayların %60'ının, çoğu kalp yetmezliği vakasının ve tüm demans vakalarının üçte birinin aterosklerozdan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. (39)

### 2.3.2. Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişimine neden olan ana risk faktörleri, LDL kolesterol seviyesi, HDL kolesterol seviyesi, sigara içimi, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve ailede koroner kalp hastalığı, iskemik inme veya periferik arter hastalığı öyküsü olmasıdır. Total kolesterol, LDL kolesterol ve TG normal ve anormal düzeyleri tablo 1'de sunulmuştur. (39)

Aterosklerotik hastalık riskini arttırdığı düşünülen diğer koşullar arasında abdominal obezite, hipertrigliseridemi, yüksek plazma lipoprotein (a) [Lp (a)], hiperfibrinojenemi, inflamatuvar belirteç C-reaktif protein (CRP) ve fiziksel hareketsizlik sayılabilir. Ürik asit, psikososyal stres, dış stresler (örneğin iş stresi, yaşam olayları ve finansal problemler) ve strese karşı verilen tepkiler (örneğin depresyon, anksiyete, psikososyal stres ve uyku bozuklukları) dahil olmak üzere ortaya çıkan diğer risk faktörleri de katkıda bulunmaktadır. (39)

**Tablo 1.** Normal ve Anormal Lipit Düzeyleri

	Total Kolesterol (mg/dl)	LDL Kolesterol (mg/dl)	Trigliserit (mg/dl)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-130	<150
Sınırdan Yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥ 240	160-189	200-500
Çok Yüksek		≥ 190	> 500

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

### 2.3.3. Aterosklerotik Lezyonların Oluşumu

Aterosklerozun, apolipoprotein B (apoB100) içeren lipoproteinlerin, özellikle de LDL'nin, arterin en iç tabakası olan vasküler intimada biriktiği zaman başlatıldığı düşünülmektedir. LDL parçacıkları, ekstraselüler matriksin proteoglikanlarıyla münasebette oldukları intimada birikme eğilimindedir. Arterde lokal olarak üretilen lipoprotein lipaz, LDL'yi ekstraselüler matrikse köprüleyebilir ve fosfolipaz ve sfingomyelinaz aktivitesi ile LDL'nin sıkışmasına katkıda bulunabilir. Arter duvarı içine hapsedikten sonra LDL partikülleri, miyeloperoksidaz ve NADPH oksidazlar gibi enzimlerin hücumuna uğrar, bunlar ayrıca enzimatik olmayan oksidasyon yoluyla da modifiye edilebilirler. LDL'nin oksidatif modifikasyonu sırasında, bazı biyolojik olarak aktif oksitlenmiş fosfolipid türleri serbest bırakılır ve endotel hücrelerini ve makrofajları aktive eder. Bu tür bir aktivasyon, monositlerin ve T hücrelerinin birlikte intimaya alımını başlatan kemokinlerin üretimine ve lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar. Lokal büyüme faktörleri, makrofajlara dönüşmek üzere monositleri uyarır.

İntimada makrofajlar, scavenger reseptörleri yoluyla oksitlenmiş LDL'yi alır, kolesterol biriktirmeye başlar ve yavaş yavaş kolesterol yüklü köpük hücrelerine dönüşür. İntimadaki bazı makrofajlar, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 (IL-1), proinflamatuvar eikosanoidler, radikal oksijen ve azot türleri ve protrombotik faktörler dahil olmak üzere proinflamatuvar mediyatörler üretir.

İntimaya girmesi için uyarılan T hücreleri makrofajlar tarafından sunulan antijenleri tanıyabilir. Bu antijenler, LDL bileşenlerini, diğer endojen proteinleri ve muhtemelen



mikrobiyal antijenleri içerir. Aktive intimal T hücreleri, hepsi güçlü bir şekilde proaterojenik olan interferon-gama, TNF ve lenfotoksin gibi TH-1 tipi sitokinler üretir. T hücrelerinin ve makrofajların girişi ve aktivasyonu ile intimadaki lipit birikimi, aterosklerozun kronik inflamatuvar hastalık sürecine yol açar.

Adaptif immüitenin net bir proaterojenik etki gösterdiğine inanılsa da LDL'ye karşı anti-aterojenik immün tepkiler, düzenleyici T hücrelerinin aktivasyonunu, anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10 ve TGF-beta'nın sekresyonunu ve anti-LDL antikollarının üretilmesini içerir. T hücreleri ve makrofajlara ek olarak, aterom oluşumu ayrıca antijeni alan ve sunan dendritik hücreler ve enzimleri ve biyoaktif mediyatörleri salgılayan mast hücreleriyle de uyarılır.

Endotel fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri olan trigliserit bakımından zengin lipoprotein kalıntı parçacıkları, tutuldukları normal intima ve aterosklerotik plakların subendotelyal boşluğuna nüfuz eder. LDL benzeri Lp (a) lipoprotein partikülü hem proaterojenik hem de protrombotik eylemler uygular. Tersine, antiaterojenik HDL partikülleri, aterosklerotik lezyonların oluşumunu önler. Bu partiküller, adenozin trifosfat bağlayıcı kaset (ABC) A1 ve G1 olarak adlandırılan spesifik nakil proteinlerince getirilen kolesterolün alıcıları olarak görev yaparak hücrelerden kolesterol akışına aracılık eder. Ek olarak, HDL partikülleri, anti-inflamatuvar ve antioksidan proteinleri taşır. (39)

#### **2.3.4. Lezyonların Büyümesi ve Hastalığın İlerlemesi**

Erken aterosklerotik lezyonların büyümesi kolesterol birikimi ile, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile, aktivasyon, proliferasyon ve bu hücrelerin ölümü ile ve hücresel debris ve lipitleri içeren bir çekirdeğin aşamalı gelişimi ile olur. Bu sürece bir doku tepkisi olarak, düz kas hücreleri, bu hücreler tarafından üretilen kollajen liflerinin hakim olduğu bir subendotelyal kapak yapısı oluşturur. Kollajen kapak plağı mekanik olarak stabilize eder ve kanın hemostatik bileşenleri ile plağın trombojenik materyali arasında bir bariyer oluşturur. Plak çok ilerleyene kadar, arter duvarının kompensatuvar genişlemesi ("remodeling"), arteriyel lümen önemli ölçüde çıkmasını önler. Bununla birlikte, plak yeterli bir boyuta ulaştıktan sonra, plak büyüdükçe lümen daralır ve arter, çoğunlukla abartılı veya paradoksal vazokonstriksiyonun eşlik ettiği şekilde içe doğru yeniden şekillenir. (39)

### **2.3.5. Plak Aktivasyonu, Tromboz ve Enfarkt**

Aterosklerotik süreç tipik olarak aylar, yıllar ve hatta on yıllar boyunca sessizdir ve klinik belirtilere hiç neden olmayacak olabilir. Bununla birlikte, plak yüzeyinde hasar oluştuğunda arterde trombotik tıkanma meydana gelebilir. Yüzey devamlılığı fissür oluşumu (akut koroner sendrom vakalarının %60 ila 80'inde gözlemlenen plak yırtılması) veya yüzey erozyonu (koroner trombozlu vakaların %20 ila 40'ında, özellikle de kadınlar ve ani kardiyak ölümün genç mağdurları) ile bozulabilir. Fissürler ve erozyonlar, plak içindeki fosfolipitler, doku faktörü ve matris molekülleri gibi trombojenik materyali, trombositlere ve pıhtılaşma faktörlerine maruz bırakarak aterotrombozu uyarır. Açıkta kalan yüzeylerde oluşan trombosit agregatları, bir fibrin ağı ile stabilize edilir. Vasküler düz kas hücreleri ve aterosklerotik plakların makrofajlarında eksprese edilen doku faktörü, fibrin oluşumuna yol açan koagülasyon kaskadının birincil hücresel başlatıcısıdır. Aterotrombüs hızla genişler ve lümeni birkaç dakika içinde doldurabilir ve böylece iskemi ve enfarktüse yol açar.

Plak yırtılmasının nedeni belirsizliğini korumaktadır. Histopatolojik analizler, makrofajların, aktive T hücrelerin, dendritik hücrelerin ve mast hücrelerinin infiltrasyonunun artmasının yanı sıra, plak yırtılma ve tromboz bölgelerinde fibröz kapağın kalınlığının azalması ve neovaskülaritenin artmış olduğunu göstermektedir. (39)

## **2.4. Akut Koroner Sendromlar (AKS)**

### **2.4.1. Tanım**

AKS, genellikle koroner kan akışındaki ani bir azalma nedeniyle akut miyokart iskemisi ve/veya enfarktüsü ile uyumlu koşullar spektrumunu ifade eden faydalı bir operasyonel terim olarak geliştirilmiştir. Bu aşamada anahtar nokta; elektrokardiyografide (EKG) ST segment yükselmesi (ST Elevasyonu) ya da yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB) olup olmadığının saptanmasıdır. Bu EKG bulguları muhtemelen tamamen tıkanmış koroner arter varlığını ve acil koroner anjiyografi ile reperfüzyon tedavisi uygulamak için endikasyon olduğunu gösterir. (10)

Kalıcı ST yükselmesinin olmaması ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromları (NSTE-AKS) düşündürür (gerçek posterior miyokart enfarktüsli hastalar hariç). NSTE-ACS, nekrozun kardiyak biyobelirteçleri temelinde ayrıca alt bölümlere ayrılabilir. Eğer kardiyak biyobelirteçler yükselmişse ve klinik uygunsuzsa, hastanın ST yükselmesi olmayan miyokardiyal enfarktüs (NSTEMI) olduğu kabul edilir. (40) Aksi takdirde, hastanın anstabil anjina (UA) olduğu kabul edilir. ST çökmesi, geçici ST yükselmesi ve/veya belirgin T dalgası inversiyonları mevcut olabilir, ancak NSTEMI tanısı için gerekli değildir. EKG'deki anormallikler ve izole yüksek troponinler, AKS tanısını koymada yetersizdir ancak uygun klinik bağlamda yorumlanmaları gerekir. Bu nedenle, UA ve NSTEMI, patogenezi ve klinik sunumları birbirine benzeyen ancak şiddeti değişkenlik gösteren, yakından ilişkili koşullardır. Koşullar, öncelikle iskeminin, saptanabilir miktarlarda miyokart hasarı biyobelirteçlerine yol açan miyokart hasarına neden olacak kadar şiddetli olup olmamasına göre değişir. “Muhtemel AKS” terimi, ilk değerlendirme sırasında, eğer EKG’de tipik bulgu yoksa ve troponin verileri henüz mevcut değilse, genellikle kullanılır. UA, miyokart iskemik hasarının (normal EKG ve normal troponin) herhangi bir nesnel verisi olmadan karşımıza çıkabilir, bu durumda ilk tanı sadece hastanın klinik geçmişine ve klinisyenin yorumuna ve değerlendirmesine dayanır. Bununla birlikte, troponin analizlerinin artan duyarlılığı ile biyomarker negatif AKS (yani UA) daha nadir hale gelmektedir. (41) AKS ‘nin patogenezi “Miyokart Enfarktüsünün Üçüncü Evrensel Tanımı” nda değerlendirilmiştir. Bu bildiri, spontane plak rüptürü gibi primer bir koroner arteriel sürecin neden olduğu MI’ı tip 1 olarak; azalmış miyokardiyal oksijen sunumu ve/veya artmış miyokart oksijen ihtiyacı (doğrudan koroner arterleri ilgilendiren bir süreç olmadan) ile ilişkili MI’ı tip 2 olarak sınıflandırmıştır. (42)

#### **2.4.2. Epidemiyoloji**

Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) AKS için ortalama yaş 68’dir (çeyrekler açıklığı 56-79) ve erkek-kadın oranı yaklaşık 3: 2’dir. (43) ABD’de her yıl > 780.000 kişinin AKS yaşayacağı tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık %70’inde NSTE-ACS olacaktır. (44)

#### **2.4.3. Patogenez**

AKS ‘nin özelliği, genellikle koroner arter tıkanıklığının bir sonucu olan miyokart oksijen tüketimi ile talebi arasındaki ani dengesizliktir. Dengesizlik, stabil bir akış

sınırlandırıcı lezyonun varlığında aşırı miyokart oksijen ihtiyacına neden olabilecek diğer şartlardan da kaynaklanabilir; diğer nedenlere bağlı akut koroner yetmezlik (örneğin, vazospastik [Prinzmetal] angina, koroner embolizm, koroner arterit); miyokart oksijen arz-talep uyumsuzluğunun koroner olmayan nedenleri (örneğin, hipotansiyon, şiddetli anemi, hipertansiyon, taşikardi, hipertrofik kardiyomiyopati, şiddetli aort darlığı); iskemik olmayan miyokart hasarı (örneğin, miyokardit, kardiyak kontüzyon, kardiyotoksik ilaçlar); ve dışlanamayan multifaktöryel nedenler (örneğin, stres [Takotsubo] kardiyomiyopati, pulmoner emboli, ağır kalp yetmezliği [HF], sepsis). (45)

#### **2.4.4. İlk Değerlendirme ve Yönetim**

AKS şüphesi olan hastalar, hayati tehlike arz eden acil durumlara karşı daha benign hastalığı olanları belirlemek için hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir. İlk değerlendirmenin amacı, 2 soruyu cevaplamaya odaklanmaktadır: 1. Belirti ve bulguların AKS'yi gösterme olasılığı nedir? 2. Olumsuz klinik sonuçların olasılığı nedir? Klinik öykü, fizik muayene, EKG ve kardiyak troponinleri kullanan risk değerlendirme skorları ve klinik tahmin algoritmaları, AKS hastalarını olumsuz sonuç riskinde artış ihtimaliyle tanımlamaya yardımcı olmak için geliştirilmiştir. Yaygın risk değerlendirme araçları arasında TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) risk skoru (46), PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) risk skoru (47), GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk skoru (48) ve NCDR-ACTION (National Cardiovascular Data Registry-Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) risk skoru bulunmaktadır. Risk değerlendirme skorlarının klinisyenin kararına üstünlüğünü gösteren kesin çalışmalar olmasa da ilk değerlendirme anındaki risk seviyesinin belirlenmesi, ek tanı testlerine ve tedaviye ihtiyaç duyulması da dahil olmak üzere hasta yönetimini yönlendirmek için bu skorlamalar gereklidir.

#### **2.4.5. NSTEMI-AKS**

NSTEMI-AKS'nin ayırıcı tanısı şunları içerir: Göğüs ağrısının iskemik olmayan kardiyovasküler nedenleri (örneğin, aort diseksiyonu, genişleyen aort anevrizması, perikardit, pulmoner emboli); Göğüs, sırt veya üst karın ağrısının kardiyovasküler olmayan nedenleri (Pulmoner nedenler (örneğin, pnömoni, plörit, pnömotoraks), Gastrointestinal nedenler (örneğin, gastroözofageal reflü, özofagus spazmı, peptik ülser, pankreatit, biliyer

hastalıklar), Kas iskelet sistemi hastalıkları (örneğin, kostokondrit, servikal radikülopati), Psikiyatrik rahatsızlıklar, Diğer etiyolojiler (örneğin, orak hücre krizi, herpes zoster)) (45)

#### **2.4.5.1 Anamnez**

NSTE-ACS tipik olarak istirahatte veya  $\geq 10$  dakika süren minimum eforla oluşan basınç tipi göğüs ağrısı olarak ortaya çıkar. (45) Ağrı en sık retrosternal alandan başlar ve kollardan birine ya da her ikisine, boynuna veya çeneye yayılabilir. NSTE-AKS'li hastalar ayrıca diyforez, dispne, bulantı, karın ağrısı veya senkop da tarif edebilirler. Açıklanamayan yeni başlangıçlı veya artmış efor dispnesi en yaygın anjina eşleniğidir. NSTE-AKS olasılığını artıran faktörler ileri yaş, erkek cinsiyet, ailede koroner arter hastalığı (KAH) ve periferik arter hastalığı öyküsü, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, geçirilmiş MI ve koroner revaskülarizasyon öyküsü olmasıdır. Her ne kadar yaşlı hastalar ( $\geq 75$  yaş) ve kadınlar genellikle tipik AKS semptomları gösterse de bu gruplarda ve ayrıca diabetes mellitus, bozulmuş böbrek fonksiyonu ve demans hastalarında atipik semptom sıklığı artmaktadır. (49,50) Epigastrik ağrı, hazımsızlık, bıçaklanma veya plöritik ağrı ve göğüs ağrısı olmadan artan nefes darlığı gibi atipik semptomlar, NSTE-AKS için endişe uyandırmalıdır. (51)

#### **2.4.5.2 Fizik Muayene**

NSTE-AKS'deki fizik muayene normal olabilir, ancak kalp yetmezliği belirtileri bu durumun tanı ve tedavisini hızlandırmalıdır. Akut miyokart iskemisi S4'e, S2'nin paradoksal çiftleşmesine veya papiller kas fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak yeni bir mitral regürjitasyon üfürümüne neden olabilir. Bununla birlikte, bu bulgular NSTE-AKS olmadan da bulunabilir ve bu nedenle spesifik değildir. Palpasyonla ağrının artması kas-iskelet sistemi hastalığı lehine düşünülebilirken pulsatil bir abdominal kitle palpe edilmesi abdominal aort anevrizması olduğunu düşündürebilir ve bizi NSTE-AKS 'nin iskemik olmayan nedenlerine yönlendirebilir. Akut perikardit, perikardiyal sürtünme sesi ile ayırt edilebilir. Kardiyak tamponad pulsus paradoxus ile anlaşılabilir. Pnömotorakstan, akut dispne, plöritik göğüs ağrısı ve ayırıcı solunum sesleri mevcut olduğunda şüphelenilmektedir. Plevral sürtünme olması pnömoni veya plöriti gösterebilir. (10)

#### **2.4.5.3 Elektrokardiyogram (EKG)**

Kardiyak iskemi veya hasarlanmayı değerlendirmek için hastanın acil servise gelişinden itibaren 10 dakika içinde 12 derivasyonlu bir EKG çekilmeli ve

yorumlanmalıdır. (42) NSTE-AKS'li hastalarda EKG'deki değişiklikler arasında ST depresyonu, geçici ST yükselmesi veya yeni T dalgası inversiyonu bulunur. (42,52) Kalıcı ST yükselmesi veya gerçek posterior MI'yı belirten anterior ST depresyonu varlığında STEMI kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir. (53) EKG nispeten normal olabilir veya başlangıçta tanısız olmayabilir; bu durumda ve özellikle semptomlar tekrarlırsa EKG tekrarlanmalıdır (örneğin, ilk bir saat içinde 15-30 dakikalık aralıklarla). (42) Normal bir EKG, elektriksel olarak sessiz olabilen sol sirkumfleks veya sağ koroner arter tıkanıklıkları ile de ilişkili olabilir (bu durumda posterior elektrokardiyografik leadler [V7-V9] yararlı olabilir). Sağ derivasyonlar (V3R-V4R), tipik olarak inferior STEMI varlığında sağ ventrikül enfarktüsü bulgularını saptamak için kullanılır. Sol ventrikül (LV) hipertrofisi, repolarizasyon anormallikleri olan dal blokları ve ventriküler pacing, iskemi/hasarlanma belirtilerini maskeleyebilir. (54)

#### **2.4.5.4 Görüntüleme**

Göğüs ağrısının potansiyel pulmoner nedenlerini belirlemek için bir göğüs röntgeni yararlıdır ve aort diseksiyonu olan hastalarda genişlemiş bir mediasten gösterebilir. İntravenöz kontrastlı göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) pulmoner emboli ve aort diseksiyonunu dışlamaya yardımcı olabilir. Transtorasik ekokardiyografi perikardiyal efüzyon ve tamponad tanısında faydalı olabildiği gibi bölgesel duvar hareket kusurlarını saptamak için de kullanılabilir. Transözofageal ekokardiyografi ile proksimal aort diseksiyonu saptanabilir. Göğüs ağrısı olan düşük riskli hastalarda koroner BT anjiyografi, stres miyokart perfüzyon görüntülemesinden daha hızlı, daha uygun maliyetle tanıya gidilmesini sağlayabilir. (55)

#### **2.4.5.5 Kardiyak Biyomarkerlar**

Kardiyak troponinler, AKS tanısında ve AKS'li hastalarda risk sınıflandırmasında temel dayanak noktasıdır. Miyokart nekrozunun primer tanısız biyobelirteçleri kardiyak troponin I ve kardiyak troponin T'dir. AKS 'nin tespiti için troponinleri destekleyen özellikler arasında miyokardiyumda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaları; miyokart dışı dokulardaki varlıklarının göz ardı edilebilmesi; sistemik sirkülasyona yüksek salım oranı (miyokarttan tüketilen miktara göre kanda bulunan miktar); miyokart yaralanması derecesine oranla kana hızlı salınmaları; tekrarlanabilir, ucuz, hızlı ve kolay uygulanan analizlerle değerlerinin ölçülebilmesi yer alır. (10)

Üç troponin alt ünitesinden iki alt ünite (troponin I ve troponin T), miyokardiyumda spesifik olarak eksprese edilen genlerden türetilir. Kardiyak troponin ölçümleri, kardiyomiyosit nekrozunun saptanması için spesifik olan oldukça hassas sonuçlar sağlar. (40,56) Troponin düzeyindeki belirgin şekilde yüksek değerler genellikle MI, miyokardit, nadir analitik faktörler veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ve bazı HF'li hastalarda kronik yükselmeler ile ilişkilidir. Akut miyokart nekrozu tanısı için, sadece pik troponin değerini değil, aynı zamanda seri değişiklikleri de belirlemek önemlidir. Üst referans seviyesinin 99 persantil üstünde bir troponin değeri gereklidir. Ek olarak, eğer başlangıç değeri yükselmişse seri artış veya  $\geq 20\%$  düşüş olması gereklidir. (42,57)

Troponinler MI 'da semptomların başlamasından 2 ila 4 saat sonra yükselir. (58,59) Troponin kitine bağlı olarak, değerler 12 saate kadar anormal hale gelmeyebilir. AKS'yi düşündüren semptomları olan hastaların büyük çoğunluğunda MI tanısı 6 saat içinde dışlanabilir veya doğrulanabilir çünkü çok küçük bir kısmı semptomların başlangıcında hemen sağlık kuruluşuna başvurmaktadır. Yüksek riskli hastalarda ise AKS tanısını dışlamak/doğrulamak için 6 saatten sonraki ölçümlere de ihtiyaç duyulabilir.

İzole troponin yüksekliklerinin hemen MI'a bağlı olduğu düşünülmemelidir çünkü taşiaritmi, hipotansiyon veya hipertansiyon, kardiyak travma, akut kalp yetmezliği, miyokardit ve perikardit, akut pulmoner tromboemboli gibi nedenlere ek olarak sepsis, yanıklar, solunum yetmezliği, akut nörolojik hastalıklar ve ilaç toksisitesi (kanser kemoterapisi dahil) gibi kardiyak olmayan durumlar da troponin yükselmesine neden olabilir. NSTEMI tanısında, kardiyak troponin değerleri, iskemik semptomlar ve elektrokardiyografik değişiklikler dahil, klinik olaylarla uyumlu akut bir patern göstermelidir. (10)

Troponin yüksekliği 14 güne kadar veya ara sıra daha uzun süre devam edebilir. Troponin ölçümlerine dayanarak akut enfarktüs döneminde reinfarktüs oluşumu için birtakım kılavuzlar vardır. Referanslar, önceki troponin seviyelerinin  $>20\%$ 'sinin ya da yüksek hassasiyetli kardiyak troponin T değerlerinin mutlak bir artışının (örneğin, 2 saat sonunda  $> 7$  ng/L) re-enfarktüsü gösterebileceğini belirtmektedir. (60,61)

Eskiden CK-MB miyokart hasarının erken kanıtı için kullanılıyordu. Miyogloblin nispeten küçük bir molekül olduğu için, enfarktüslü miyokarttan hızla salınır. CK-MB miyokart hasarı tespiti konusunda troponinden daha az hassastır ve tespiti için önemli

ölçüde daha fazla doku hasarı gerekir. Kardiyak troponinlerin mevcudiyeti sonrası CK-MB, miyoglobin ve diğer tanısal biyomarkerlar artık gerekli değildir. (62,63,64)

## 2.4.6. STEMI

### 2.4.6.1. Tanım

STEMI, EKG'de kalıcı ST yükselmesi ve daha sonra miyokardiyal nekrozun biyobelirteçlerinin serbest bırakılması ile bağlantılı olarak miyokart iskemisinin karakteristik semptomları ile tanımlanan bir klinik sendromdur. Sol ventrikül (LV) hipertrofisi veya LBBB yokluğunda V2-V3 derivasyonları hariç tüm derivasyonlarda en az iki komşu derivasyonda  $\geq 1$ mm (0.1 mV) ST elevasyonu olması yeni ST elevasyonu olarak kabul edilir. V2-V3 derivasyonlarında ise kadınlarda  $\geq 1.5$  mm (0.15 mV), 40 yaş ve üzeri erkeklerde  $\geq 2$ mm (0.2 mV), 40 yaş altı erkeklerde  $\geq 2.5$ mm (0.25 mV) ST elevasyonu olması yeni ST elevasyonu olarak kabul edilir. (42) Ek olarak, iki ve üzeri prekordial derivasyondaki (V1 – V4) ST depresyonu transmural posterior hasarı gösterebilir; aVR'deki ST elevasyonu ile birlikte diğer derivasyonlarda yaygın ST depresyonu olması sol ana koroner ya da proksimal LAD tıkanıklığını gösterebilir. (65) Nadiren, ST yükselmesinin gelişmesinden önce, STEMI'nın çok erken evresinde hiperakut T dalgası değişiklikleri gözlemlenebilir.

### 2.4.6.2. Elektrokardiyogram

AMI tanısında ve STEMI/NSTEMI ayırımının yapılmasında EKG çok önemlidir. Akut miyokart enfarktüsünde tıkalı damar ve EKG bulguları arasında ilişki mevcuttur. Bu ilişki hastanın mortalitesini ve morbiditesini belirler (66) (Tablo 2).

AMI'de EKG bulguları (42):

- 1) ST yükselmesi: iki ilişkili derivasyonda J noktasında yeni ST yükselmesi, eşik değerler: V2 ve V3 dışındaki tüm derivasyonlarda  $\geq 0,1$  mV yükselme; V2 ve V3 için:  $\geq 40$  yaş erkeklerde  $\geq 0,2$  mV;  $<40$  yaş erkeklerde  $\geq 0,25$  mV veya kadınlarda  $\geq 0,15$  mV
- 2) ST çökmesi ve T dalga değişiklikleri: İki ilişkili derivasyonda yeni horizontal veya aşağı doğru  $\geq 0,05$  mV ST çökmesi ve/veya R dalgası hakimiyeti veya R/S oranı  $>1$  olan iki ilişkili derivasyonda  $\geq 0,1$  mV T dalga tersleşmesidir



- 3) Göğüs ağrısı varlığında yeni başlangıçlı sol demet dal bloğu (LBBB) STYMI olarak kabul edilir ve o şekilde tedavi edilir. LBBB varlığında STYMI tanısı zor olabilir. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries 1 çalışmasındaki EKG verilerinin analizi sonucunda LBBB varlığında miyokardiyal infarktın tanınması için 3 kriter tanınmıştır; 1. QRS kompleksi ile uyumlu olan  $\geq 1$  mm ST segment yükselmesi, 2. V1, V2 ya da V3'te  $\geq 1$  mm ST segment çökmesi, 3. QRS ile uyumlu olmayan  $\geq 5$  mm ST segment yükselmesi (67)

**Tablo 2.** AMI: EKG ve infarkt ilişkili arter ve mortalite (66)

Darlık Olan Koroner Arter	Darlığın Lokalizasyonu	EKG bulguları	30 günlük mortalite (%)	1 yıllık mortalite (%)
Proksimal LAD	Proksimalden ilk septal perforatöre	V1-V6, D1, aVL ST eleve fasikül/dal blok	19,6	25,6
Mid LAD	İlk septal perforatörden büyük diagonal proksimaline	V1-V6, D1, aVL ST eleve	9,2	12,4
Distal LAD veya Diagonal	Büyük diagonal	V1-V6, D1, aVL ST eleve	6,8	10,2
Büyük inferiorun ortası (posterior, lateral, sağ ventrikül)	Proksimal RCA veya Sirkumfleks	D2, D3, aVF ST elevasyonu ve -V1, V3R, V4R -V5-V6 -V1, V2'de R>S	6,4	8,4
Küçük inferior	Distal RCA veya sol sirkumfleks dalı	Sadece D2, D3, aVF'de ST eleve	4,5	6,7

LAD: Sol anterior inen arter RCA:sağ koroner arter

## 2.4.7. AKS Tedavisi

### 2.4.7.1. Medikal Tedavi

#### 1. Oksijen

Oksijen desteği sadece oksijen saturasyonu %90'ın altında olan hastalara, solunum sıkıntısı olanlara ve hipoksemi için yüksek riskli hastalara verilmelidir. (10)

#### 2. Nitrat

Devam eden iskemik ağrısı olan AKS'li hastalar, 3 doza kadar her 5 dakikada bir dilaltı nitrogliserin (0,3 mg ila 0,4 mg) almalı ve ardından kontrendike değilse intravenöz nitrogliserin ihtiyacı hakkında bir değerlendirme yapılmalıdır. (68-70) İntravenöz nitrogliserin, persistan iskemi, kalp yetmezliği veya hipertansiyon tedavisi için AKS hastalarında endikedir. (71) Nitratlar, yakın zamanda fosfodiesteraz inhibitörü kullanmış olan hastalarda kontrendikedir. (72)

#### 3. Analjezik Tedavi

Kontrendikasyon yok ise, tolere edilebilen maksimum anti-iskemik tedaviye rağmen iskemik göğüs ağrısı halen devam ediyorsa, AKS'li hastalara intravenöz morfin sülfatın uygulanması makul olabilir. AKS'de önerilen morfin sülfat dozu 1-5 mg IV'dir. Semptomatik rahatlama sağlanana kadar morfin sülfat dozu her 5-30 dk'da bir yinelenabilir. (73)

Non Steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) (aspirin hariç) AKS hastalarında majör kardiyovasküler olay riskini arttırmaları nedeniyle kesinlikle kullanılmamalı ve herhangi bir nedenden dolayı kullanılıyor ise bile hastane yatışı esnasında kesilmelidir. (74)

#### 4. Beta Adrenerjik Blokörler

Aşağıdakilerden herhangi birine sahip olmayan hastalarda oral beta-bloker tedavisi ilk 24 saat içinde başlatılmalıdır: 1) Kalp yetmezliği belirtileri, 2) düşük output durumu kanıtı, 3) Artmış kardiyojenik şok riski 4) beta blokaj için diğer kontrendikasyonlar (ör. PR aralığı>0,24 saniye, Pace maker olmadan ikinci veya üçüncü derece atrioventriküler blok, aktif astım veya reaktif hava yolu hastalığı olması) (75).

Eşzamanlı AKS, stabilize kalp yetmezliği ve azalmış sistolik fonksiyonu olan hastalarda, kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış 3 ilacın 1'i ile beta bloker tedavisine devam edilmesi önerilmektedir: sürekli salınımlı metoprolol süksinat, karvedilol veya bisoprolol.

## **5. Kalsiyum Kanal Blokörleri**

AKS hastalarında sürekli veya sıklıkla tekrarlayan iskemi ve beta blokerlere kontrendikasyon olması durumunda, klinik olarak önemli sol ventrikül (LV) disfonksiyonu, kardiyojenik şok riski, PR>0,24 saniye veya pace maker olmadan ikinci veya üçüncü derece atrioventriküler blok yokluğunda başlangıç tedavisi olarak dihidropiridin türevi olmayan kalsiyum kanalı blokörü (örneğin verapamil veya diltiazem) verilmelidir. (76)

Oral dihidropiridin türevi olmayan kalsiyum antagonistleri, beta blokerlerin ve nitratların uygun kullanımından sonra tekrarlayan iskemisi olan AKS'li hastalarda kontrendikasyon yokluğunda önerilmektedir. (10)

Koroner arter spazmı olan hastalarda uzun etkili kalsiyum kanal blokörleri ve nitratlar önerilmektedir. (10)

## **6. Kolesterol Yönetimi**

AKS'li tüm hastalarda yüksek yoğunluklu statin tedavisi başlatılmalı veya sürdürülmelidir. AKS'de statin kullanımına ilişkin herhangi bir kontrendikasyon yoktur. (77)

AKS hastalarında başvurularından itibaren ilk 24 saat içinde açlık lipit profili görülmesi önerilmektedir. (10)

## **7. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi İnhibitörleri**

Anjiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörleri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) 0.40'ın altındaki tüm hastalarda ve kontrendike olmadıkça hipertansiyon, diabetes mellitus veya stabil kronik böbrek yetmezliği (KBY) olanlarda süresiz olarak başlatılmalı ve devam edilmelidir. (78)

Anjiotensin Reseptör Blokörleri (ARB), kalp yetmezliği veya MI olan hastalarda EF 0.40'ın altında ve ACE inhibitörü intoleransı olan hastalarda önerilmektedir. (79)

Aldosteron blokajı, ACE inhibitörü ve beta blokör tedavisi alan,  $EF \leq 0.40$ , diabetes mellitus veya kalp yetmezliği olan, belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu (erkeklerde kreatinin  $> 2,5$  mg/dL veya kadınlarda  $> 2,0$  mg/dL) veya hiperkalemi ( $K^+ > 5.0$  mEq/L) bulunan MI sonrası hastalarda önerilmektedir. (80)

## 8. Başlangıç Antiplatelet/Antikoagülan Tedavi

Enterik kaplı olmayan, çiğnenebilir aspirin (162 mg-325 mg) AKS'li tüm hastalara başvuruyu takiben mümkün olan en kısa sürede kontrendikasyon olmadan verilmeli ve aspirin idame dozu (81 mg/gün ila 325 mg/gün) süresiz olarak devam ettirilmelidir. (81)

Aşırı duyarlılık veya majör gastrointestinal intolerasyon nedeniyle aspirin alamayan AKS hastalarında, yükleme dozunu takiben günlük idame dozda klopidogrel başlanılmalıdır. (82)

Aspirine ilaveten bir P2Y12 inhibitörü (ya klopidogrel ya da ticagrelor), erken invaziv ya da iskemi odaklı strateji ile tedavi edilen kontrendikasyonları olmayan NSTEMI-AKS'li tüm hastalara 12 aya kadar uygulanmalıdır. Seçenekler şunları içerir: Klopidogrel: 300 mg veya 600 mg yükleme dozu, daha sonra günde 75 mg (83) Ticagrelor: 180 mg yükleme dozu, sonra günde iki kez 90 mg. (84) STEMI hastalarında ise P2Y12 inhibitörü için seçenekler şunları içerir: Klopidogrel: 600 mg yükleme dozu (85) Prasugrel: 60 mg yükleme dozu (86) Ticagrelor: 180 mg yükleme dozu (87). Aşağıdaki idame dozlarını kullanarak primer perkütan koroner girişim (PCI) sırasında stent (Çıplak Metal Stent (BMS) veya İlaç Kaplı Stent (DES)) takılan STEMI hastalarına P2Y12 inhibitör tedavisi 1 yıl verilmelidir: Klopidogrel 75 mg/gün (86,88), Prasugrel 10mg/gün (88) ya da Ticagrelor günde iki kez 90 mg. (87) Prasugrel, önceden inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalara uygulanmamalıdır. (86)

Primer PCI yapılacak STEMI hastaları için, aşağıdaki destekleyici antikoagülan rejimler önerilir: Fraksiyone Olmayan Heparin (UFH), bir GP IIb / IIIa reseptör antagonistinin uygulanıp uygulanmadığını dikkate alarak terapötik aktive parsiyel tromboplastin zamanı(aPTT) düzeyini korumak için gerektiği kadar ilave boluslarla veya önceden UFH tedavisi alıp almadığına bakılmaksızın Bivalirudin (89),

NSTEMI-AKS'li hastalarda, ilk tedavi stratejisine bakılmaksızın tüm hastalar için antiplatelet tedavisine ek olarak antikoagülasyon önerilmektedir. Antikoagülan tedavi

seçenekleri Őunlardır: Enoksaparin: Her 12 saatte bir 1 mg/kg subkutan (SC) (kreatinin klerensi [CrCl] <30 mL/dk hastalarda günde bir kez 1 mg/kg SC) hastanede yatıŐ Őuresi boyunca veya PCI yapılına kadar devam edilir. Seçilmiş hastalarda yŐkleme dozu intravenöz 30 mg kullanılabilir. (90) Bivalirudin: 0,10 mg/kg yŐkleme dozunu takiben saatte 0,25 mg/kg (sadece erken invaziv stratejiyle tedavi edilen hastalarda) tanısal anjiyografi ya da PCI yapılına kadar ve hastanın ikili antiplatelet tedavi alması Őartıyla kullanılabilir. (91) Fondaparinux: günde 2,5 mg SC, hastanede yatıŐ Őuresi boyunca veya PCI yapılına kadar devam edilir. Hasta fondaparinux tedavisi altındayken PCI yapılırsa, katater trombozu riski nedeniyle anti-IIa aktivitesi olan bir ek antikoagŐlan (UFH veya bivalirudin) uygulanmalıdır. (92) UFH IV: 60 IU/kg'lık (maksimum 4000 IU) ilk yŐkleme dozu sonrası yeterli antikoagŐlasyonu sŐrdŐrmek için gereken terapötik aPTT'ye göre saatte 12 IU/kg (maksimum 1000 IU/saat) idame infŐzyonu ile 48 saat veya PCI gerçekleŐtirilene kadar verilir. (93)

#### **2.4.7.2. Fibrinolitik Tedavi**

NSTE-AKS'li (yani, ST yŐkselmesi, gerçek posterior MI veya yeni gelişen sol dal bloğu olmayan) hastalarda intravenöz fibrinolitik tedavi kullanılmamalıdır. (94)

Kontrendikasyonların yokluğunda, iskemik semptomların baŐlangıı en fazla 12 saat Őncesine dayanan STEMI hastalarına ilk tıbbi temastan itibaren 120 dakika içinde primer PCI yapılabilme imkanı olmadığı tahmin ediliyorsa fibrinolitik tedavi uygulanmalıdır. (94)

#### **2.4.7.3. PerkŐtan Koroner Girişim (PCI)**

Primer PCI, iskemik semptomları 12 saatten daha az sŐredir devam eden STEMI hastalarında Önerilmektedir. (95) Semptomların başlamasından 12 ila 24 saat sonra devam eden iskeminin klinik ve/veya EKG bulguları varsa, STEMI hastalarında primer PCI yapılmalıdır. (96) MI baŐlangıındaki gecikme sŐresine bakılmaksızın, STEMI ve kardiyojenik Şok veya akut ciddi kalp yetmezliği hastalarında primer PCI yapılmalıdır (97).

Acil/erken invaziv strateji (eğer koroner anatomi uygunsa revaskŐlarizasyon yapmak amaçlı tanısal anjiyografi), iskemik gŐėŐs ağrısı olan veya hemodinamik veya elektriksel instabilitesi olan (bu tŐr işlemler için ciddi komorbidite veya kontrendikasyonları olmayan) NSTE-AKS'li hastalarda endikedir. (98,99)

NSTE-AKS'li durumu stabil yüksek riskli hastalar için gecikmeli bir invaziv strateji (25 ila 72 saat içinde) yerine erken invaziv strateji (başvurudan sonraki 24 saat içinde) seçmek makul olacaktır. Orta/yüksek risk grubunda olmayanlar için ise gecikmiş invaziv yaklaşım daha makul olacaktır. (100) NSTE-AKS'li Hastalarda Erken İnvaziv Stratejinin veya İskemi Odaklı Stratejinin uygun seçimi ile ilişkili faktörler tablo 3'de sunulmuştur.

**Tablo 3.** NSTE-AKS'li hastalarda erken invaziv stratejinin veya iskemi odaklı stratejinin uygun seçimi ile ilişkili faktörler (10)

Acil İnvaziv Strateji (2 saat içinde)	Refrakter angina Kalp yetmezliği semptomları veya yeni veya kötüleşen mitral yetersizliği Hemodinamik instabilite Yoğun tıbbi tedaviye rağmen istirahatte veya düşük seviyeli aktivitelerde tekrarlayan anjina veya iskemi Sustained VT ya da VF
İskemi Odaklı Strateji	Düşük risk puanı (ör; TIMI 0 veya 1 GRACE <109) Düşük risk Troponin negatif kadın hasta Yüksek risk yokluğunda hasta veya klinisyen tercihi
Erken İnvaziv Strateji (24 saat içinde)	Yukarıdakilerin hiçbiri yok ama GRACE risk skoru > 140 Troponin düzeyinde geçici değişiklik Yeni veya muhtemelen yeni ST depresyonu
Gecikmiş İnvaziv Strateji (25-72 saat)	Yukarıdakilerin hiçbiri ancak diabetes mellitus Renal yetersizlik (GFR <60 mL / dak / 1.73 m <sup>2</sup> ) EF <0.40 Son 6 ayda PCI öyküsü CABG öyküsü GRACE risk skoru 109-140; TIMI puanı ≥2

#### **2.4.7.4. Koroner Arter Bypass Grefti (CABG)**

Acil CABG, STEMI ve PCI'ya uygun olmayan koroner anatomisi olan, devam eden veya tekrarlayan iskemi, kardiyojenik şok, ciddi kalp yetmezliği veya diğer yüksek riskli özellikleri olan hastalarda endikedir. (101)

Korunmasız sol ana veya kompleks KAH bulunan hastalarda girişimsel kardiyolog ve kalp damar cerrahı içeren revaskülarizasyon kararlarına “kalp takımı” yaklaşımı kullanılır. SYNTAX ve STS (Society of Thoracic Surgeons) skorlarının hesaplanması, bu hastalarda revaskülarizasyon seçimine kılavuzluk etmek için makuldür. (101,102)

Revaskülarizasyon prosedürü seçimini etkileyen faktörler arasında KAH'ın kapsamı ve karmaşıklığı; PCI kısa vadeli risk ve uzun vadeli dayanıklılık; cerrahi mortalite (STS skoru ile tahmin edilebilir); diyabet hastalığı; kronik böbrek hastalığı; revaskülarizasyonun bütünlüğü; sol ventrikül sistolik disfonksiyonu; önceki CABG; ve hastanın ikili antiplatelet tedavisine tolerans gösterme ve bunlara uyma yeteneği yer alır. Genel olarak, çok damarlı hastalığın kapsamı ve karmaşıklığı arttıkça, çok damarlı PCI yerine CABG seçimi daha zorlayıcı olmaktadır. (101,103)

### **2.5. SYNTAX (Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) Skoru**

SYNTAX skoru, sol ana koroner veya üç damar hastalığı olan hastalarda koroner lezyonların anatomik karmaşıklığını derecelendirmek için geliştirilmiştir ve CABG ile değil de PCI ile tedavi edilen hastalarda uzun süreli majör advers kardiyak ve serebrovasküler olay gelişme riskinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur. (104,105) PCI sonrası en yüksek advers olay riski taşıyan hastaları tanımlayarak optimal tedavinin seçimini kolaylaştırır.

Daha karmaşık bir hastalığın göstergesi olan daha yüksek SYNTAX skorları, daha büyük bir terapötik zorluğu temsil eder ve potansiyel olarak daha kötü prognoza sahip olduğu varsayılır. (11) Bu skorlamada; %50'nin üzerindeki darlıklar değerlendirmeye alınmış, ayrıca darlığın total olup olmadığı, darlığın seviyesi, boyutu, kollateral akım varlığı, bifürkasyon-trifürkasyon lezyonu olma durumu, şiddetli kıvrımlı damarlar, ağır kalsifikasyon gibi çeşitli kriterler kullanılmıştır. (12)

SYNTAX Skoru'nun geliştirilmesinde bazı diğer değerlendirme ölçütleri temel alınmıştır. Bunlar: Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) çalışması için düzenlenen AHA (American Heart Association) koroner damar segment sınıflama sistemi; Leaman Skoru; American College of Cardiology (ACC)/AHA lezyon sınıflama sistemi; Tam tıkanıklık sınıflama sistemi; Bifurkasyon lezyonları için Duke ve ICPS sınıflama sistemi; Uzman görüşleri. Tüm bu sınıflama sistemleri lezyonları kendisine özgü fonksiyonel ve anatomik özelliklerini belirlemek için kullanılmaktadır. SYNTAX skorlama sisteminde ise gerekli tüm bu değişkenler tek bir skorlama başlığı altında toplanarak kullanım alanı genişletilmiş ve daha doğru bilgiler elde edilmesi sağlanmıştır. (11)

SYNTAX skoru, ardışık ve interaktif bir dizi sorudan oluşan bilgisayar programı aracılığıyla hesaplanmaktadır. Bu algoritma on iki temel sorudan oluşmaktadır. (106) SYNTAX skorlama sisteminde her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve toplam SYNTAX skoru tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilir. SYNTAX skoru 0-22 düşük, 23-32 orta, 33 ve üzeri yüksek olarak kabul edilir. (107) Leaman skorlamasındaki segment ağırlık faktörleri tablo 4'te, SYNTAX skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri tablo 5'te, SYNTAX skorlama algoritması tablo 6'da sunulmuştur.

**Tablo 4.** Leaman skorlamasındaki segment ağırlık faktörleri (108)

Segment No	Sağ Dominant	Sol Dominant
1 RCA proksimal	1	0
2 RCA mid	1	0
3 RCA distal	1	0
4 Arka inen arter	1	-
16 RCA posterolateral dalı	0,5	-
16a RCA posterolateral dalı	0,5	-
16b RCA posterolateral dalı	0,5	-
16c RCA posterolateral dalı	0,5	-
5 Sol ana koroner arter	5	6
6 LAD proksimal	3,5	3,5
7 LAD mid	2,5	2,5



8 LAD apikal	1	1
9 Birinci diagonal	1	1
9a Birinci diagonal (yan dal)	1	1
10 İkinci diagonal	0,5	0,5
10a İkinci diagonal (yan dal)	0,5	0,5
11 Cx proksimal	1,5	2,5
12 Intermediate arter	1	1
12a Obtuse marginal dalı	1	1
12b Obtuse marginal dalı	1	1
13 Cx distal	0,5	1,5
14 Sol posterolateral	0,5	1
14a Sol posterolateral	0,5	1
14b Sol posterolateral	0,5	1
15 Arka inen arter	-	1

RCA:sağ koroner arter LAD:Sol anterior inen arter Cx:sirkumfleks arter

**Tablo 5.** SYNTAX skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri (106)

Özellikler	Skorlamaya Katkısı
1- Çaptaki daralma	
- Tam tıkanma	X5
- Kritik lezyon (%50-99)	X2
2- Tam tıkanma (total oklüzyon)	
- Süre>3 ay veya bilinmiyor	+1
- Kör sonlanma	+1
- Köprüleşme	+1
- Tam tıkanma sonrası ilk görülen segment	+1/görünmeyen her segment için
- Yan dal	+1
3- Trifürkasyon	
- 1 hastalıklı segment	+3
- 2 hastalıklı segment	+4

- 3 hastalıklı segment	+5
- 4 hastalıklı segment	+6
4- Bifurkasyon	
- Tip A, B, C	+1
- Tip D, E, F, G	+2
- Açılanma <math><70^0</math>	+1
5- Aorta osteal darlık	+1
6- Ciddi kıvrımlı damar yapısı	+2
7- Lezyon uzunluğu >20 mm	+1
8- Ciddi kalsifikasyon	+2
9- Trombüs varlığı	+1
10- Yaygın hastalık/küçük damarlar	+1/her segment için

**Tablo 6.** SYNTAX skorlama algoritması (106)

1- Dominant damar sistemi
2- Lezyon sayısı
3- Lezyon başına düşen segment sayısı
4- Tam tıkanma
- Etkilenen segment sayısı
- Süre (>3 ay veya bilinmiyor)
- Kör sonlanma
- Köprüleşme
- Tam tıkanma sonrası görülen ilk segment (antegrad veya retrograd)
- Yan dal tutulumunun varlığı
5- Trifurkasyon
- Hasta segment sayısı
6- Bifurkasyon
- Tipi
- Ana damar ve yan dal arasındaki açılanma <math><70^0</math>
7- Aorta osteal darlık
8- Ciddi kıvrımlı damar yapısı
9- Lezyon uzunluğu >20 mm

10- Ciddi kalsifikasyon
11- Trombüs varlığı
12- Yaygın hastalık/küçük damarlar - Etkilenen segment sayısı

## 2.6. Koroner Kollateral Dolaşım (KKD)

Koroner arterin tam veya tama yakın tıkanıklığı sonrası miyokardiyal perfüzyon epikardiyal arterleri bağlayan kollateraller yoluyla sağlanır. (6) Kollateral kanallar akut oluşabilir veya koroner arter hastalığı oluşumundan önce var olmuş olabilir. Mevcut var olan kollateraller ince duvarlı ve 20-200 µm çapındadır. Önceden mevcut kollateraller normalde kapalı ve nonfonksiyoneldir çünkü bağlantılı oldukları arterler arasında basınç gradiyenti yoktur. Koroner oklüzyon sonrası distal basınç düşmesine bağlı mevcut kollateraller açılır. Ancak obstrüktif olmayan KAH'lı veya koroner arterleri normal hastaların %30'a varan bölümünde bazı kollateraller tanımlanabilmektedir. (109) Bu damarlar daha sık olarak anterior ve posterior inen arterlerin septal perforatörleri arasında, anterior inen arter septal perforatörleri arasında, anterior inen arter ve sağ veya konus arteri arasında, anterior inen arter diyagonal ve sirkumfleks marjinal dalları arasında, sağ koroner arter ve sirkumfleks arterler arasında yerleşirler.

KKD'nin belirlenmesinde kullanılan standart görüntüleme yöntemi koroner anjiyografidir. Kollateral damarların anjiyografide saptanabilmeleri için 100 mikrometre boyutunda olması gerekmektedir. (13) KKD'yi değerlendirmede en uygun anjiyografik yöntemin Rentrop kollateral sınıflama yöntemi olduğu gösterilmiştir. Rentrop ve ark. Stenotik lezyonlu hastalarda çift kateter kullanarak lezyonlu bölgede balon anjiyoplasti işlemi ile balonu şişirerek akut oklüzyon meydana getirmiş ve iki taraflı koroner anjiyografi ile KKD'yi tanımlayıp sınıflandırmışlardır. (14) Rentrop sınıflaması tablo 7'de sunulmuştur.

**Tablo 7.** Rentrop Sınıflaması

Grade 0	Görüntülenebilir kollateral kanal yok
Grade 1	Oklüde arterin yan dallarında doluş var, ancak epikardiyal segmente ulaşan boyanma yok
Grade 2	Epikardiyal arter parsiyel olarak dolar. Kontrast madde geçişi vardır ancak epikardiyal damar tam olarak görüntülenemez.
Grade 3	Epikardiyal artere kollateraller ile tam olarak kontrast geçişi vardır. Epikardiyal damarlar rahatlıkla görülebilir.

### 2.6.1. KKD'nin Klinik Önemi

Akut miyokart enfarktüsü esnasında tıkalı koroner arterin beslediği miyokart alanında nekroz oluşur ve bu durum kliniğe ventriküllerde duvar hareket bozukluğu olarak yansır. Fakat iyi gelişmiş kollateral dolaşımı olan hastalarda tıkalı koroner arterin beslediği alana kollateraller aracılığı ile kan akımı sağlanacağından miyokart hasarının daha az olması ihtimali mevcuttur. Gelişmiş kollateral dolaşımı mevcudiyetinin AMİ'de miyokardiyal nekroz ve kalp yetmezliği gelişimi için koruyucu olduğu gösterilmiştir. (110) Kollateral dolaşımın gelişmediği hastalarda ise AMİ sırasında miyokart hasarından gerekli korunmanın sağlanamadığı görülmüştür. (111) Tam tıkalı koroner arteri ve gelişmiş kollateral dolaşımı olan olgularda, kollateral dolaşımı gelişmemiş hastalara göre LV kasılma gücü daha iyi, EF daha yüksek, LV end diyastolik basıncı daha düşük, iskemik miyokarttaki hareket kusuru daha sınırlı bulunmuştur. (112)

### 2.6.2. KKD Gelişimini Etkileyen Faktörler

Aterosklerotik plağın uzun bir zaman diliminde oluşup geliştiği hastalarda KKD gelişimi daha iyi olmaktadır. Bir diğer faktör ise darlığın ciddiyeti ve lokalizasyonudur. Genel olarak darlık ciddiyeti arttıkça KKD gelişimi de artmaktadır. Ancak klinik olarak önemsiz plaklar üzerinde gelişen vazospazmlar da kollateral gelişimini uyarabilmektedir. Proksimal yerleşimli lezyonların KKD gelişiminde daha etkili uyaranlar oldukları gösterilmiştir. (8) Metabolik sendromlu hastalarda KKD gelişiminin kötü olduğu

gösterilmiş olup (113), kolesterol metabolizmasının anjiyogenezi yavaşlattığı fakat hipertansiyon varlığının KKD gelişimini arttırabileceği bildirilmiştir. (114)

## **2.7. SCUBE-2 [signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein-2]**

SCUBE-2, üç farklı üyeden oluşan yeni, küçük ve evrimsel olarak korunmuş bir hücre yüzey proteini ailesine aittir ve tanımlanma sırasına göre SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 olarak adlandırılmışlardır. (15,16) SCUBE, EGF benzeri tekrarlar, sistein bakımından zengin tekrar motifleri ve CUB alanı gibi çeşitli alan yapıları ile karakterize edilen EGF süper ailesine aittir. Hem EGF hem de CUB alanlarını içeren diğer proteinler gibi, SCUBE de gelişme, organogenez ve dallanan morfogenezde önemli rol oynar. Hücre yüzeyinde yer alan ve salgılanan glikoprotein olarak, SCUBE başta osteoblastlar ve kemikler olmak üzere vaskülerize dokuların çoğunda yüksek oranda eksprese edilir. SCUBE düzeyi, enflamasyon ve hipoksi gibi anjiyogenez ile ilişkili mikro çevre altında in vivo arttırılabilir. (15,16) Hem SCUBE-1 hem de SCUBE-2 düzeylerinin endotel hücrelerinde in vitro ortamda interleukin-1 beta ve tumor necrosis factor (TNF) alfa tedavisinden sonra, in vivo ortamda ise lipopolisakkarit enjeksiyonundan sonra azalması SCUBE gen ailesinin inflamatuvar yanıtta muhtemel rolünün olduğunu göstermektedir. (15)

SCUBE-1 molekülleri inaktif trombositlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra trombosit yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelyal matriksinde immunohistokimyasal olarak SCUBE-1 birikimi saptanmıştır. SCUBE-1'in yeni trombosit adezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir. Son araştırmalar akut koroner sendromlu ve akut büyük damar aterotrombotik inmeli hastalarda SCUBE-1 ekspresyonunun arttığını ortaya koymuştur. SCUBE-1 'in aterom plağında subendotelyal matrikste toplandığı immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir. (115) Bununla birlikte, SCUBE-1'in ateroskleroz veya trombüs oluşumundaki biyolojik işlevi hala belirsizdir.

İnsanlarda, SCUBE-1 sadece endotelyal hücrelerde ve trombositlerde tespit edilirken, SCUBE-2, kardiyovasküler dokular da dahil olmak üzere geniş bir insan dokuları spektrumu içinde eksprese edilir. (15,17) Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklarda rol

oynadığı düşünülebilir. Ayrıca insan koroner arterlerinde ateroskleroz gelişiminde, progresyonunda ve anjiyogenezde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (18,19)

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu Çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na bağlı Acil Tıp Kliniği'nde prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya 01.11.2018 – 01.05.2019 tarihleri arasında Acil Tıp Kliniği'nde AKS nedeniyle tetkik edilerek AKS ön tanısıyla Kardiyoloji Kliniği'nce servise ya da koroner yoğun bakım ünitesine yatırılarak koroner anjiyografileri yapılan 18 yaş üzeri 67 hasta dahil edilmiştir. Bilinci açık olan hastaların kendisinden, bilinci kapalı olan hastaların ise yakınlarından çalışmaya katılımları ile ilgili bilgilendirilmiş gönüllü onam formu doldurtularak yazılı onamları alınmıştır. Hastaların çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri tablo 8'de sunulmuştur.

Hasta verilerinin standart bir şekilde toplanabilmesi amacıyla olgu rapor formları oluşturulmuş, bu formlara hastaların yaş, cinsiyet, acil servise başvuru şikâyeti, tanı, kardiyak biyomarker düzeyleri, EKG'deki kalp atım hızı, ritim, T dalgası morfolojisi, ST segment değişikliği, kardiyoloji takibi sırasında yapılan ekokardiyografi bulguları, SCUBE-2 düzeyi, hemogram, biyokimya, lipit profili sonuçları kaydedilmiştir. Hastaların Kardiyoloji Kliniği'nce yapılan koroner anjiyografi kayıtları Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli Doktor Öğretim Üyesi Cemil ZENCİR tarafından izlenerek hastaların tıkalı koroner arterleri şema üzerine not edilmiş, SYNTAX skorları hesaplanmış ve koroner kollateral damarlanma varlığı Rentrop Sınıflamasına göre değerlendirilerek olgu rapor formuna eklenmiştir.

**Tablo 8.** Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

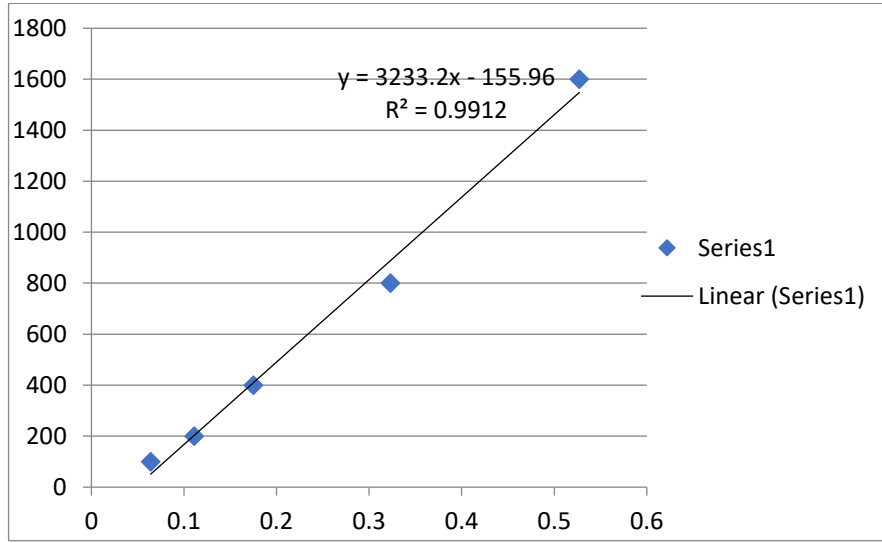
Alınma Kriterleri	Dışlanma Kriterleri
18 yaş ve üzeri hastalar	18 yaş altı hastalar
AKS ön tanısıyla koroner anjiyografi yapılan hastalar	Gebelik

### 3.1. SCUBE-2 Ölçümü İçin Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Acil kliniğinde AKS nedeniyle tetkik edilen hastalardan rutin biyokimya ve kardiyak biyomarker tetkikleri için jel seperatörlü biyokimya tüpüne alınan kan örneği biyokimya laboratuvarına ulaşıp hastanın istenen tetkikleri için gereken miktarı alındıktan sonra kalan kısım 3000xg'de 10 dk santrifüje edildi. Üstte kalan serum kısmı kapaklı eppendorf tüpüne alındı. SCUBE-2 eliza kiti ile çalışılınca kadar -80°C'de saklanan örnekler, çalışma günü oda sıcaklığında bekletilerek çözünmeleri sağlandı. Serum örneklerinde SCUBE-2 seviyesi üretici firmanın tavsiyeleri referans alınarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat No: E4159Hu, Shangai, China) kullanılarak ölçüldü.

Ölçüm aşamasında SCUBE-2 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 3200 ng/dl stok standart çözelti ve standart seyreltici 120'şer µL kullanılarak seri dilüsyonla sırasıyla 1600-800-400-200-100 ng/L konsantrasyonlarda standartlar hazırlandı. Standart seyreltici sıfır standart (0 ng/L) olarak kullanıldı. 50 µL standart solüsyonu standart kuyusuna, 40 µL örnek ile 10 µL anti-SCUBE-2 antikoru örnek kuyusuna eklendi. Her iki kuyunun üzerine 50'şer µL streptavidin-HRP eklenerek üzerleri kapatıldı ve 60dk süresince 37°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında her bir kuyu yıkama tamponu ile yıkandı ve kuyuların yer aldığı plaka kağıt havlu üzerinde kurumaya bırakıldı. Sonrasında her bir kuyuya 50'şer µL substrat solüsyonu A ve B eklenerek üzerleri tekrar kapatıldı ve 10 dk boyunca 37°C'de karanlıkta tekrar inkübasyona bırakıldı. Akabinde her bir kuyuya 50 µL durdurma solüsyonu eklendi ve mavi rengin sarı renge döndüğü izlendi. Reaksiyon durdurulduktan sonra 10 dk içinde örnek ve standart absorbansları mikroplyt okuyucu yardımıyla 450 nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. (Şekil 1) Örneklerdeki SCUBE-2 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/L cinsinden verildi.

**Şekil 1.** SCUBE-2 Ölçümünde kullanılan standart grafiği



### 3.2. SYNTAX Skorlaması ve Koroner Kollateral Dolaşımın Değerlendirilmesi

Acil Tıp Kliniği'nde AKS nedeniyle tetkik edilerek AKS ön tanısıyla Kardiyoloji Kliniği'nce servise ya da koroner yoğun bakım ünitesine yatırılarak koroner anjiyografileri yapılan 18 yaş üzeri 67 hasta dahil edilmiştir. Hastaların Kardiyoloji Kliniği'nce yapılan koroner anjiyografi kayıtları Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli Doktor Öğretim Üyesi Cemil ZENCİR tarafından izlenerek hastaların tıkalı koroner arterleri şema üzerine not edilmiş, SYNTAX skorları hesaplanmış ve koroner kollateral damarlanma varlığı Rentrop sınıflamasına göre değerlendirilerek olgu rapor formuna eklenmiştir.

Daha karmaşık bir hastalığın göstergesi olan daha yüksek SYNTAX skorları, daha büyük bir terapötik zorluğu temsil eder ve potansiyel olarak daha kötü prognoza sahip olduğu varsayılır. Buradan hareketle koroner arter hastalığının ciddiyetinin saptanmasında SYNTAX skoru kullanılmıştır. SYNTAX skoru, ardışık ve interaktif bir dizi sorudan oluşan bilgisayar programı aracılığıyla hesaplanmaktadır. Bu algoritma on iki temel sorudan oluşmaktadır. Bu skorlamada; %50'nin üzerindeki darlıklar değerlendirmeye alınmış, ayrıca darlığın total olup olmadığı, darlığın seviyesi, boyutu, kollateral akım varlığı, bifürkasyon-trifürkasyon lezyonu olma durumu, şiddetli kıvrımlı damarlar, ağır kalsifikasyon gibi çeşitli kriterler kullanılmıştır. SYNTAX skorlama sisteminde her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve toplam SYNTAX skoru tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilir. Bu çalışmada SYNTAX skoru 0-22 düşük, 23 ve üzeri yüksek olarak kabul edilmiş ve hastalar bu şekilde 2 gruba ayrılmıştır.



Koroner kollateral dolaşımın değerlendirilmesinde Rentrop Sınıflaması kullanıldı. Bu sınıflamaya göre 0-3 arasında puanlama ile tıkanıklık olan koroner artere kan akımı sağlayan kollaterallerin anjiyografik derecelendirilmesi yapıldı. 0: Hiç kollateral akım olmaması; 1: Tıkalı arterin sadece yan dallarının görüntülenmesi ancak epikardiyal segmentin görüntülenememesi; 2: Epikardiyal segmentin sadece bir kısmının görüntülenip tamamının görüntülenememesi; 3: Epikardiyal segmentin kollateral akımla tamamen görüntülenmesi olarak puanlandı. Bu sınıflandırmadan hareketle Rentrop 0 olan hastalar “kollateral akım yok”, Rentrop 1-2-3 olan hastalar ise “kollateral akım var” olarak değerlendirildi ve hastalar bu şekilde 2 gruba ayrıldı.

### 3.3. Laboratuvar Tetkikleri

Tüm hastaların acil kliniğine başvurularında alınan hemogram (hemoglobin, hematokrit, lökosit sayısı ve trombosit sayısı) ve temel biyokimya (BUN, Üre, Kreatin, AST, ALT) ve 0-4-8. Saat kardiyak Troponin-T analizlerine ek olarak kardiyoloji kliniğinde takipleri esnasında alınan açlık lipit profili (Total Kolesterol, LDL, HDL, Trigliserit) sonuçları olgu rapor formuna kayıt edildi.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri SPSS 21.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri için normal dağılıma uyan verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde ortanca, minimum ve maksimum kullanılarak gösterilmiştir. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Student-t Testi, bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşımayanlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Serum SCUBE-2 düzeyinin KAH ciddiyetini ve KKD varlığını öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesini hesaplamak için ROC (Receiver operating characteristic curve) analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05’den küçük saptanması koşulu aranmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 01.11.2018 – 01.05.2019 tarihleri arasında Acil Tıp Kliniği'nde AKS nedeniyle tetkik edilerek AKS ön tanısıyla Kardiyoloji Kliniği'nce servise ya da koroner yoğun bakım ünitesine yatırılarak koroner anjiyografileri yapılan, yaşları 30 ile 87 arasında değişen 46'sı (%68,7) erkek, 21'i (%31,3) kadın toplam 67 hasta dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı tablo 9'da sunulmuştur. 67 hastanın acil kliniğine ilk başvuru şikâyetleri incelendiğinde "göğüs ağrısı" 59 (%88,1) hastanın ilk başvuru şikâyeti olarak ön plana çıkmıştır. Yine hastaların tanıları incelendiğinde ise 21 (%31,3) hastanın USAP, 38 (%56,7) hastanın NSTEMI ve 8 (%11,9) hastanın STEMI tanısı aldığı görülmüştür. Hastaların acil kliniğine ilk başvuru şikâyetleri ve tanı dağılımları tablo 10'da sunulmuştur.

**Tablo 9.** Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımları

		Yaş					
		n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS
Cinsiyet	Erkek	46	59,37	60,50	30,00	85,00	11,26
	Kadın	21	67,62	67,00	48,00	87,00	10,96

n: grupta yer alan hasta sayısı, ort:ortalama, min: en küçük değer, maks: en büyük değer, SS:standart sapma

**Tablo 10.** Hastaların şikâyet ve tanı dağılımları

		n	%
Şikâyet	Göğüs Ağrısı	59	88,1
	Çarpıntı	1	1,5
	Nefes darlığı	1	1,5
	Senkop	2	3,0
	Efor Dispnesi	2	3,0
	Kardiyak Arrest	1	1,5
	Fenalık Hissi	1	1,5
Tanı	USAP	21	31,3
	NSTEMI	38	56,7
	STEMI	8	11,9

n: grupta yer alan hasta sayısı

SYNTAX skorlarının 0 ile 44,5 arasında değiştiği saptanan hastalar SYNTAX skorlarına göre 0-22 puan arası düşük, 23 ve üzeri yüksek olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Düşük SYNTAX skorlu grupta 55 (%82,1), yüksek SYNTAX skorlu grupta ise 12 (%17,9) hastanın yer aldığı görüldü. 2 grup arasında yaş dağılımları incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 16). Bu 2 grup arasında cinsiyet, başvuru Şikâyeti ve aldıkları tanılar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** SYNTAX Skoruna göre hastaların cinsiyet, Şikâyet ve tanılarının karşılaştırılması

		SYNTAX SKORU				p
		0-22 Düşük		≥23 Yüksek		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	36	65,5	10	83,3	0,314
	Kadın	19	34,5	2	16,7	
Şikâyet	Göğüs Ağrısı	48	87,3	11	91,7	0,409
	arpıntı	1	1,8	0	0,0	
	Nefes darlığı	1	1,8	0	0,0	
	Senkop	2	3,6	0	0,0	
	Efor Dispnesi	2	3,6	0	0,0	
	Kardiyak Arrest	0	0,0	1	8,3	
	Fenalık Hissi	1	1,8	0	0,0	
Tanı	USAP	19	34,5	2	16,7	0,212
	NSTEMI	31	56,4	7	58,3	
	STEMI	5	9,1	3	25,0	

n: grupta yer alan hasta sayısı USAP:unstable angina pectoris NSTEMI:ST yükselmez miyokart infarktüsü STEMI:ST yükselmeli miyokart infarktüsü

Düşük ve Yüksek SYNTAX skor grupları arasında Total kolesterol, LDL, HDL ve TG düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p>0,05$ ) (Tablo 12)

**Tablo 12.** SYNTAX Skor grupları arasında Total kolesterol, LDL, HDL, TG düzeylerinin karşılaştırılması

	SYNTAX SKORU												t	U	p
	0-22 Düşük						≥23 Yüksek								
	n	Ort.	Ortanca	Min	Maks	SS	n	Ort.	Ortanca	Min	Maks	SS			
Kolesterol (mg/dL)	55	176	172	92	304	41,5	12	163,08	156	111	230	33,5	0,996	-	0,323
LDL (mg/dL)	55	99,6	101,5	12	155	31,94	12	93,92	89	49	159	30,0	0,561	-	0,577
HDL (mg/dL)	55	43,2	39,8	23	76,9	12,53	12	41,29	41,5	30,2	51,2	7,43	-	320,000	0,947
Trigliserit (mg/dL)	55	170	143	45	639	115,6	12	139,67	130	42	299	77,84	0,875	-	0,385

n: grupta yer alan hasta sayısı, ort:ortalama, min: en küçük değer, maks: en büyük değer, SS:standart sapma LDL:düşük yoğunluklu lipoprotein HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein

Düşük ve yüksek SYNTAX skor grupları arasında tam kan ve biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** SYNTAX Skor grupları arasında tam kan ve biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	SYNTAX SKORU												p
	0-22 Düşük						≥23 Yüksek						
	n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	
Hemoglobin (gr/dL)	55	13,46	13,2	9,9	18,2	1,91	12	12,46	12,7	9,1	14,2	1,57	0,095
Hematokrit (%)	55	40,56	40,3	31,2	57,7	5,34	12	37,68	38,65	27,8	43	4,67	0,089
Lökosit ( $\times 10^3 / \mu\text{l}$ )	55	9,44	9,1	5,17	18,35	2,76	12	9,67	8,2	4,08	19,05	4,15	0,813
Trombosit ( $\times 10^3 / \mu\text{l}$ )	55	247,4	241	137	393	54,79	12	235,25	241,5	107	374	87,16	0,537

Üre (mg/dL)	55	41,29	37	20	113	19,84	12	57,75	39,5	24	194	47,18	0,255
Kreatin (mg/dL)	55	1,17	,94	,65	4,14	,72	12	1,37	1,05	,75	3,68	,81	0,191
BUN (mg/dL)	55	19,29	17,29	9,35	52,8	9,27	12	26,99	18,46	11,21	90,65	22,04	0,249
AST (U/L)	55	24,51	20	9,0	73	14,09	12	47,83	19	14	350	95,32	0,935
ALT (U/L)	55	21,09	16	7,0	56	10,4	12	28,83	17,5	11	155	39,93	1,000

n: grupta yer alan hasta sayısı, ort:ortalama, min: en küçük değer, maks: en büyük değer, SS:standart sapma BUN:kan üre azotu AST:Aspartat Aminotransferaz ALT:Alanin Aminotransferaz

Düşük ve yüksek SYNTAX skor grupları arasında 0-4-8. Saat troponin T düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.** SYNTAX Skor grupları arasında troponin T düzeylerinin karşılaştırılması

	SYNTAX SKORU												P
	0-22 Düşük						≥23 Yüksek						
	n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	
Trop0 (pg/mL)	55	1071,53	56,00	10,00	27930,10	4042,07	12	1863,08	219,90	10,00	18183,10	5161,08	0,79
Trop4 (pg/mL)	55	2612,46	88,00	10,00	35562,00	7231,27	12	3356,65	478,70	10,00	31182,70	9243,67	0,184
Trop8 (pg/mL)	55	2043,72	83,30	10,00	63324,20	9428,67	12	447,83	335,55	10,00	1381,60	459,27	0,479

n: grupta yer alan hasta sayısı, ort:ortalama, min: en küçük değer, maks: en büyük değer, SS:standart sapma

Düşük ve yüksek SYNTAX skor grupları arasında SCUBE-2 düzeyleri karşılaştırıldığında yüksek SYNTAX skor grubunda SCUBE-2 düzeyleri düşük SYNTAX skor grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ( $p:0.001$ ) (Tablo 15)

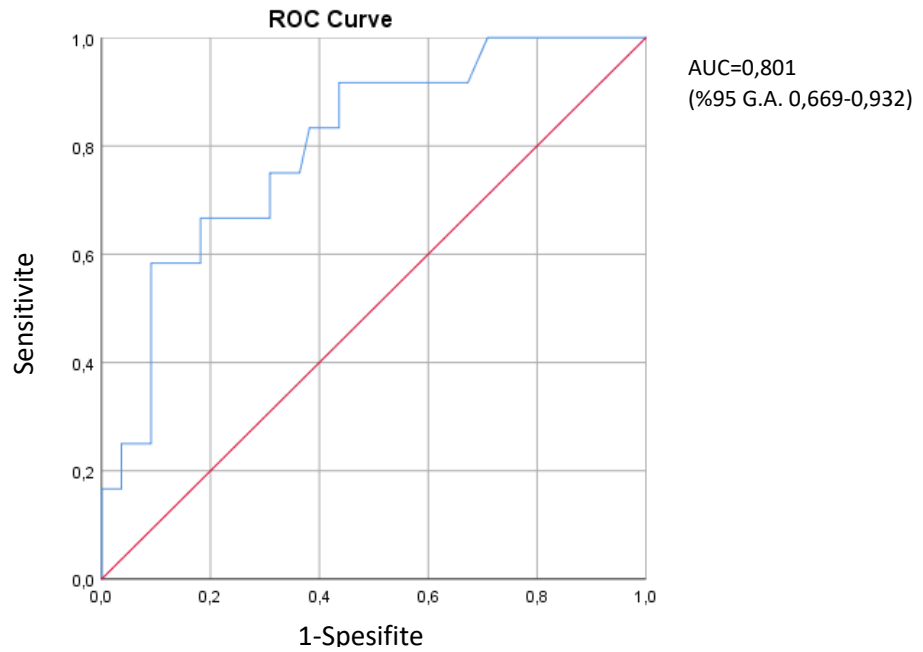
**Tablo 15.** SYNTAX Skor grupları arasında SCUBE-2 düzeylerinin karşılaştırılması

		SCUBE-2 DÜZEYİ (ng/L)						p
		n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	
SYNTAX	0-22 Düşük	55	408,97	390,48	5,19	1224,59	337,39	<b>0.001</b>
SKORU	≥23 Yüksek	12	1092,31	831,78	138,30	4231,28	1088,84	

n: grupta yer alan hasta sayısı, ort:ortalama, min: en küçük değer, maks: en büyük değer, SS:standart sapma

SYNTAX skor grupları arasında SCUBE-2 ölçümünün cut-off (kestirim) değerini ve bu değer için sensitivite ve spesifitesini belirlemek için ROC (Receiver Operator Characteristics Curve) analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan (AUC) 0,801(%95 Güven Aralığı (G.A.): 0,669-0,932) saptandı. Yüksek SYNTAX skoru için SCUBE-2 kestirim değeri >472,9185 ng/L saptandı. Bu değer için yüksek SYNTAX skorunu öngörmedeki sensitivite değeri %83,3, spesifite değeri ise %61,8 idi. (Şekil 2)

**Şekil 2.** ROC analizinde yüksek SYNTAX skoru için SCUBE-2 düzeyi kestirim değeri ve bu değer için sensitivite ve spesifite değerleri



Koronar kollateral dolaşımı değerlendirmek amacıyla Rentrop sınıflaması kullanıldı. Bu sınıflandırmadan hareketle Rentrop 0 olan hastalar “kollateral akım yok”,

Rentrop 1-2-3 olan hastalar ise “kollateral akım var” olarak değerlendirildi ve hastalar bu şekilde 2 gruba ayrıldı. Kollateral akım var olan grupta 58 (%86,6), kollateral akım yok olan grupta ise 9 (%13,4) hastanın yer aldığı görüldü. Bu 2 grup arasında yaş dağılımları incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Kollateral akım ve SYNTAX Skoru gruplarının yaş dağılımları

		Yaş						U	t	p
		n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS			
Kollateral Akım	Var	58	61,05	61,50	30,00	87,00	11,68	-	-1,619	0,110
	Yok	9	67,78	67,00	50,00	81,00	10,96			
SYNTAX SKORU	0-22 Düşük	55	60,87	61,00	30,00	87,00	12,08	228,500	-	0,097
	≥23 Yüksek	12	66,92	65,00	54,00	85,00	8,76			

n: grupta yer alan hasta sayısı, ort:ortalama, min: en küçük değer, maks: en büyük değer, SS:standart sapma

Kollateral akım var ve yok grupları arasında cinsiyet, başvuru şikâyeti ve aldıkları tanıları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Kollateral akım var ve yok gruplarına göre hastaların cinsiyet, şikâyet ve tanılarının karşılaştırılması

		Kollateral Akım				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	40	69,0	6	66,7	1,000
	Kadın	18	31,0	3	33,3	
Şikâyet	Göğüs Ağrısı	52	89,7	7	77,8	0,140
	Çarpıntı	1	1,7	0	0,0	
	Nefes darlığı	1	1,7	0	0,0	
	Senkop	1	1,7	1	11,1	
	Efor Dispnesi	2	3,4	0	0,0	
	Kardiyak Arrest	1	1,7	0	0,0	
	Fenalık Hissi	0	0,0	1	11,1	
Tanı	USAP	19	32,8	2	22,2	0,312
	NSTEMI	31	53,4	7	77,8	
	STEMI	8	13,8	0	0,0	

n: grupta yer alan hasta sayısı USAP:unstable angina pectoris NSTEMI:ST yükselmez miyokart infarktüsü STEMI:ST yükselmeli miyokart infarktüsü

Kollateral akım var ve yok grupları arasında Total kolesterol, LDL, HDL ve TG düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p>0,05$ ) (Tablo 18)

**Tablo 18.** Kollateral akım var ve yok grupları arasında Total kolesterol, LDL, HDL, TG düzeylerinin karşılaştırılması

	Kollateral Akım												t	U	p
	Var						Yok								
	n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS			
Kolesterol (mg/dL)	58	175,84	169,5	98	304	40,08	9	157	159,5	92	207	40,24	1,246	-	0,217
LDL (mg/dL)	58	100,11	101	12	159	31,25	9	87,5	95	30	135	32,54	1,062	-	0,292
HDL (mg/dL)	58	42,2	40	23,8	76,9	10,93	9	47,45	47,3	28	76,2	16,77	-	190,000	0,409
Trigliserit (mg/dL)	58	172	145	42	639	114,23	9	113	97	62	188	47,00	-	143,000	0,090

n: grupta yer alan hasta sayısı, ort:ortalama, min: en küçük değer, maks: en büyük değer, SS:standart sapma LDL:düşük yoğunluklu lipoprotein HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein

Kollateral akım var ve yok grupları arasında tam kan ve biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19.** Kollateral akım var ve yok grupları arasında tam kan ve biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	Kollateral Akım												p
	Var						Yok						
	n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	
Hemoglobin (gr/dL)	58	13,3	13,3	9,1	18,2	1,96	9	13,18	12,9	11	15,9	1,42	0,862
Hematokrit (%)	58	40,02	39,80	27,8	57,7	5,57	9	40,2	39,1	35,7	47,6	3,41	0,924
Lökosit ( $\times 10^3 / \mu l$ )	58	9,6	8,91	4,08	19,05	3,11	9	8,74	9,33	5,89	11,84	2,33	0,433
Trombosit ( $\times 10^3 / \mu l$ )	58	248,79	244,0	107	393	61,44	9	222,22	210	137	326	57,49	0,228



Üre (mg/dL)	58	43,34	36,5	20	194	27,6	9	50	40	31	109	24,06	0,139
Kreatin (mg/dL)	58	1,15	,94	,65	4,14	,66	9	1,57	1,14	,80	4,00	1,06	0,086
BUN (mg/dL)	58	20,25	17,06	9,35	90,65	12,90	9	23,34	18,69	14,49	50,93	11,24	0,141
AST (U/L)	58	28,69	19,00	9,00	350,00	44,76	9	28,67	25,00	13,00	62,00	14,97	0,131
ALT (U/L)	58	22,67	18,00	7,00	155,00	20,07	9	21,22	16,00	13,00	45,00	11,11	1,000

n: grupta yer alan hasta sayısı, ort:ortalama, min: en küçük değer, maks: en büyük değer, SS:standart sapma BUN:kan üre azotu  
AST:Aspartat Aminotransferaz ALT:Alanin Aminotransferaz

Kollateral akım var ve yok grupları arasında 0-4-8. Saat troponin T düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20.** Kollateral akım var ve yok grupları arasında troponin T düzeylerinin karşılaştırılması

	Kollateral Akım												p
	Var						Yok						
	n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	
Trop0 (pg/mL)	58	1346,92	80,05	10,00	27930,10	4527,39	9	352,20	29,60	10,00	2505,70	821,10	0,435
Trop4 (pg/mL)	58	3073,25	225,80	10,00	35562,00	8046,35	9	603,69	80,40	10,00	3403,30	1129,43	0,880
Trop8 (pg/mL)	58	2058,69	83,30	10,00	63324,20	9425,59	9	363,61	115,80	10,00	1503,00	510,16	0,631

n: grupta yer alan hasta sayısı, ort:ortalama, min: en küçük değer, maks: en büyük değer, SS:standart sapma

Kollateral akım var ve yok grupları arasında SCUBE-2 düzeyleri karşılaştırıldığında kollateral akım var grubunda SCUBE-2 düzeyleri kollateral akım yok grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 21).

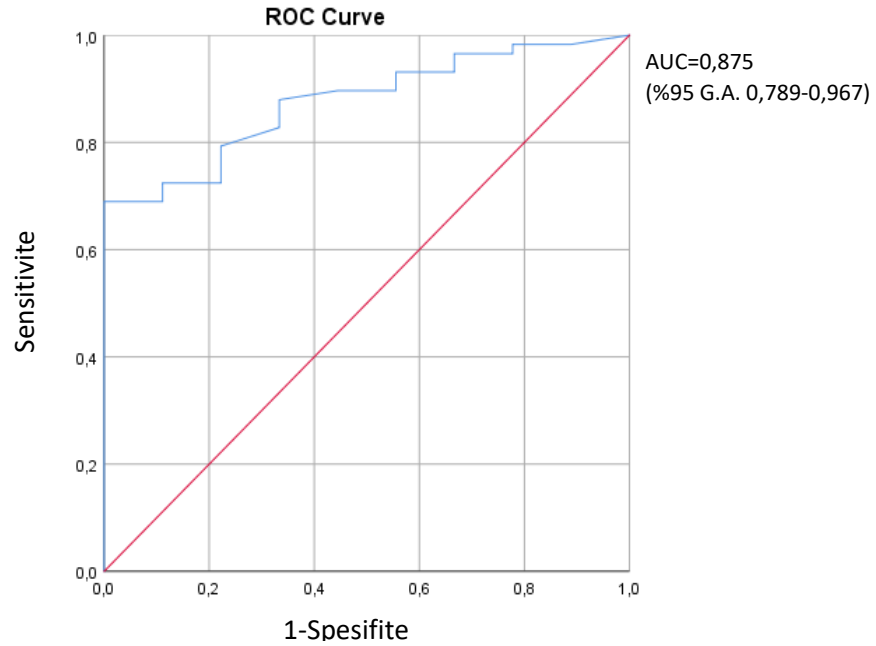
**Tablo 21.** Kollateral akım var ve yok grupları arasında SCUBE-2 düzeylerinin karşılaştırılması

		SCUBE-2 Düzeyi (ng/L)						p
		n	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	
Kollateral Akım	Var	58	597,21	484,23	5,19	4231,28	618,38	<0,001
	Yok	9	106,99	67,18	5,19	338,75	122,14	

n: grupta yer alan hasta sayısı, ort:ortalama, min: en küçük değer, maks: en büyük değer, SS:standart sapma

Kollateral akım var ve yok grupları arasında SCUBE-2 ölçümünün cut-off (kestirim) değerini ve bu değer için sensitivite ve spesifitesini belirlemek için ROC (Receiver Operator Characteristics Curve) analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan (AUC) 0,875 (%95 Güven Aralığı (G.A.): 0,789-0,967) saptandı. Kollateral akım var grubu için SCUBE-2 kestirim değeri >72,0265 ng/L saptandı. Bu değer için koroner kollateral akım varlığını öngörmedeki sensitivite değeri %87,9, spesifite değeri ise %66,7 idi. (Şekil 3)

**Şekil 3.** ROC analizinde koroner kollateral akım varlığı için SCUBE-2 düzeyi kestirim değeri ve bu değer için sensitivite ve spesifite değerleri



## 5. TARTIŞMA

AKS; kararsız anjina, ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü (NSTEMI), ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) ve ani kardiyak ölümü içeren benzer patofizyolojiyi paylaşan iskemik miyokardiyal olayların spektrumunu yansıtır. (9) Bu aşamada anahtar nokta; EKG’de ST Elevasyonu ya da yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB) olup olmadığının saptanmasıdır. Bu EKG bulguları muhtemelen tamamen tıkanmış koroner arter varlığını ve acil koroner anjiyografi ile reperfüzyon tedavisi uygulamak için endikasyon olduğunu gösterir. (10)

Peterson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) AKS için ortalama yaş 68’dir ve erkek-kadın oranı yaklaşık 3: 2’dir. (43) Bizim çalışmamızda ise AKS için ortalama yaş erkeklerde 60,5, kadınlarda 67, genel popülasyonda ise 62 saptanmıştır. Erkek-kadın oranı ise yaklaşık 2.2:1 olarak saptanmıştır. Kadınlarda ABD’ye yakın ortalama yaş mevcut iken erkeklerde daha düşük saptanması özellikle sigara, hiperlipidemi, sedanter yaşam, aile öyküsü gibi risk faktörlerinin bölgemizde yaşayan erkeklerde daha ön plana çıktığını düşündürmekle beraber bu konuda daha geniş popülasyonla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızdaki hastaların tanıları incelendiğinde 21 (%31,3) hastanın USAP, 38 (%56,7) hastanın NSTEMI ve 8 (%11,9) hastanın STEMI tanısı aldığı görülmüştür. Literatüre baktığımızda NRMİ-4 (National Registry of Myocardial Infarction) çalışmasında STEMI oranı %29, GWTG (Get with the Guidelines) çalışmasında %32, GRACE çalışmasında %38, Euro Heart Survey-ACS çalışmasında ise %48 bulunmuştur. (116-119) Bizim çalışmamızda %11,9 bulunmasında; çalışmanın yapıldığı hastanemizin konumu itibari ile şehir merkezine uzaklığı, şehir merkezinde koroner anjiyografi ünitesi ve koroner yoğun bakım ünitesine sahip bir hastanenin daha olması ve özellikle 112 komuta kontrol merkezi tarafından kapı-balon süresini kısaltmak amacıyla merkezdeki hastanenin ilk planda tercih edilmesinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

SYNTAX skoru, sol ana koroner veya üç damar hastalığı olan hastalarda koroner lezyonların anatomik karmaşıklığını derecelendirmek için geliştirilmiştir ve CABG ile değil

de PCI ile tedavi edilen hastalarda uzun süreli majör advers kardiyak ve serebrovasküler olay gelişme riskinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur. (104,105) PCI sonrası en yüksek advers olay riski taşıyan hastaları tanımlayarak optimal tedavinin seçimini kolaylaştırır.

Daha karmaşık bir hastalığın göstergesi olan daha yüksek SYNTAX skorları, daha büyük bir terapötik zorluğu temsil eder ve potansiyel olarak daha kötü prognoza sahip olduğu varsayılır. (11) Bu skorlamada; %50'nin üzerindeki darlıklar değerlendirmeye alınmış, ayrıca darlığın total olup olmadığı, darlığın seviyesi, boyutu, kollateral akım varlığı, bifürkasyon-trifürkasyon lezyonu olma durumu, şiddetli kıvrımlı damarlar, ağır kalsifikasyon gibi çeşitli kriterler kullanılmıştır. (12) SYNTAX çalışmasına göre genel olarak 3-damar hastalarında CABG'nin PCI'ya üstün olduğu ve tercih edilmesi gereken yöntem olduğu belirtilirken, düşük skor alan hastalarda PCI'nın cerrahiye alternatif olabileceği belirtilmektedir.

2014 ESC Kongresi'nde açıklanan ESC/EACTS Miyokart Revaskülarizasyon Kılavuzunda sol ana koroner darlıklarında yeni PCI endikasyonları: SYNTAX skoru  $\leq 22$  ise sınıf I, kanıt düzeyi B (CABG Sınıf I, kanıt düzeyi B) SYNTAX skoru 23-32 ise sınıf IIa, kanıt düzeyi B (CABG: Sınıf I, kanıt düzeyi B) SYNTAX skoru  $\geq 33$  ise PKG yapılmamalıdır. (12) Bu endikasyonlar yorumlandığında SYNTAX skoru  $\leq 22$  olan hastalarda PCI, CABG'ye göre alternatif yöntem olarak görünmektedir. Ancak SYNTAX skoru 22'nin üzerine çıktığında CABG Sınıf I, kanıt düzeyi B olarak ilk seçilecek tedavi olarak önerilmektedir. 33'ün üzerindeki skorlarda ise PCI yapılmaması önerilmektedir. Buradan hareketle SYNTAX skoru 0-22 arasında olan hastaların koroner arter hastalığı ciddiyeti daha düşük, 23 ve üzeri olanlar için koroner arter hastalığı ciddiyeti daha yüksek diyebiliriz. Bizim çalışmamızda da hastalar SCUBE-2'nin koroner arter hastalığı ciddiyetini saptamadaki başarısını ölçmek amacıyla SYNTAX skorlarına göre 22'nin altı düşük SYNTAX skor grubu, 23 ve üzeri ise yüksek SYNTAX skor grubu olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Literatüre baktığımızda Ekici ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar SYNTAX skorlarına göre KAH ciddiyetleri belirlenerek hafif-orta-ciddi olacak şekilde 3 gruba ayrılmış, bu 3 grup karşılaştırıldığında yaş, kreatin, LDL, HDL, Total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. (120) Liqiu Yan ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer

çalışmada hastalar SYNTAX skorlarına göre 0-9, 9-16 ve 16 üzeri olarak düşük-orta-yüksek 3 gruba ayrılmış, bu 3 grup karşılaştırıldığında yaş dağılımları ve hiperlipidemi tanısı almaları açısından anlamlı fark saptanmıştır. (121) Levent Cerit ve arkadaşlarının yaptığı vitamin D düzeyinin SYNTAX skoru ile ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise hastalar SYNTAX skorlarına göre 0-22 düşük ve 23 ve üzeri yüksek olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve bu 2 grup karşılaştırıldığında yaş dağılımı, HDL ve LDL düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. (122) Yamazaki ve arkadaşlarının yaptığı SYNTAX skoru ile troponin T düzeylerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise hastalar SYNTAX skorlarına göre düşük-orta-yüksek olarak 3 gruba ayrılmış ve bu 3 grup karşılaştırıldığında troponin T düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. (123) Bizim çalışmamızda ise düşük ve yüksek SYNTAX skor grupları arasında yaş, cinsiyet, aldıkları tanı, tam kan ve biyokimya parametreleri, lipit profilleri, 0-4-8. Saat troponin T düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun nedenlerinin yukarıda bahsi geçen çalışmalara göre hasta sayımızın daha kısıtlı olması (n=67), çalışmaya alınan hastaların anti-hiperlipidemik ilaç kullanımlarının sorgulanmamış olması, özellikle 4. ve 8. Saat troponin T düzeyi için alınan kan örneklerinin acil kliniğimizde değil de kardiyoloji servisi veya koroner yoğun bakım ünitesinde alınmış olması nedeniyle saatler konusundaki olası kaymalar olabileceği düşünülmektedir.

SCUBE-2, üç farklı üyeden oluşan yeni, küçük ve evrimsel olarak korunmuş bir hücre yüzey proteini ailesine aittir ve tanımlanma sırasına göre SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 olarak adlandırılmışlardır. SCUBE düzeyi, enflamasyon ve hipoksi gibi anjiyogenez ile ilişkili mikro çevre altında in vivo artırılabilir. (15,16) Hem SCUBE-1 hem de SCUBE-2 düzeylerinin endotel hücrelerinde in vitro ortamda interleukin-1 beta ve tumor necrosis factor (TNF) alfa tedavisinden sonra, in vivo ortamda ise lipopolisakkarit enjeksiyonundan sonra azalması SCUBE gen ailesinin inflamatuvar yanıtta muhtemel rolünün olduğunu göstermektedir. (15) İnsanlarda, SCUBE-1 sadece endotel hücrelerde ve trombositlerde tespit edilirken, SCUBE-2, kardiyovasküler dokular da dahil olmak üzere geniş bir insan dokuları spektrumu içinde ekspres edilir. (15,17) Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığı düşünülebilir. Hirowati Ali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fare karotis arterleri ligasyonu yapılarak insandaki ateroskleroz sürecinin erken evre bulgusu olan diffüz intimal kalınlaşmaya benzer lezyonlar oluşturulmuş ve bu lezyonlardan SCUBE-2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada farelere

yüksek yağ içerikli diyet verilerek ateroskleroz oluşturmaları tetiklenmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında aortta SCUBE-2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (18).

SCUBE-2'nin enflamasyon ve ateroskleroz süreçlerinde rol oynadığını gösteren bulgular bizi SCUBE-2'nin KAH ciddiyeti ile ilişkisini araştırmaya sevk etmiştir. Çalışmamızda yüksek SYNTAX skor grubunda SCUBE-2 düzeylerinin düşük SYNTAX skor grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit ettik. 472,9185 ng/L üzerindeki SCUBE-2 düzeyleri yüksek SYNTAX skorunu dolayısıyla da daha ciddi KAH varlığını %83,3 sensitivite ve %61,8 spesifite ile öngörebilmektedir.

Turan ve arkadaşlarının 159 hastada non-alkolik yağlı karaciğer hastalığını saptamada kullanılan NAFLD Fibroz Skoru (Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score) ile SYNTAX skorunu karşılaştırdığı çalışmada NAFLD Fibroz skoru SYNTAX skoru ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli hastaların taramasında kullanılabilmesi öne sürülmüştür. (124)

Knudsen ve arkadaşlarının 213 hastada fosforilkoline karşı oluşan immun globülin M antikoru (Ig M anti-PC) ile SYNTAX skoru ve çok damar hastalığını karşılaştırdıkları çalışmada çok damar hastalığı veya yüksek SYNTAX skoruna sahip STEMI hastalarında IgM anti-PC düzeylerini anlamlı şekilde düşük bulmuşlar ancak uzun süreli takiplerde daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirememişlerdir. (125)

Kose ve arkadaşlarının 221 stabil angina pectorisli hastada lenfosit-monosit oranı (LMR) ile SYNTAX skorunu karşılaştırdığı çalışmada özellikle 32 ve üzeri SYNTAX skoru olan hastalarda LMR'nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermişler ve ucuz ve kolayca ölçülebilen bir laboratuvar testi olan LMR'nin KAH varlığını ve yüksek SYNTAX skorunu öngörebileceğini öne sürmüşlerdir. (126)

Kuyumcu ve arkadaşlarının 67 AMI hastasında hipotalamusta melanokortin yoluyla yemek alımını baskılayan yeni keşfedilen bir hormon olan Nesfatin-1 ile SYNTAX skoru ilişkisini karşılaştırdıkları çalışmada Nesfatin-1 yüksek SYNTAX skoru (>32) olan grupta anlamlı şekilde düşük bulunmuş ve AMI ciddiyeti ile nesfatin-1 konsantrasyonlarının yakın ilişkili olduğu öne sürülmüştür. (127)

Cerit ve arkadaşlarının 158 hastada serum vitamin D seviyesi ile SYNTAX skorunu karşılaştırdıkları çalışmada ise serum vitamin D seviyesi ile yüksek SYNTAX skoru ilişkili bulunmamıştır. (122)

Çağdaş ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise PCI yapılan 344 hastada C-reaktif protein ile Albümin oranı (CAR) ve SYNTAX skoru karşılaştırılmış, SYNTAX skoru 22 üzerinde olan grupta CAR, düşük SYNTAX skorlu gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş, ilk başvuru anında alınan kan örneklerinden CAR hesaplanmasının KAH ciddiyetini öngörmeye kullanışlı bir parametre olabileceği öne sürülmüştür. (128)

AKS mortalitesi ve morbiditesi yüksek ve tüm dünyayı etkileyen bir hastalıktır. Koruyucu ve önleyici sağlık hizmetlerinde tarama testleri önemli yer tutmaktadır. Bu yüzden literatürde KAH ciddiyetini öngörmeyi amaçlayan birçok çalışma mevcuttur. Ancak serum SCUBE-2 düzeyi ile SYNTAX skoru ilişkisini araştıran çalışma bizim yaptığımız literatür taramasında karşımıza çıkmamıştır. Literatürde bu konuda yapılan ilk çalışma olma ihtimaline sahip bu çalışma gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutma ve KAH ciddiyetini öngörmeye kullanılacak bir tarama testi oluşturma adına umut vericidir.

İyi gelişmiş koroner kollateral dolaşımı olan hastalarda tıkalı koroner arterin beslediği alana kollateraller aracılığı ile kan akımı sağlanacağından miyokart hasarının daha az olması ihtimali mevcuttur. Gelişmiş kollateral dolaşımı mevcudiyetinin AMİ'de miyokardiyal nekroz ve kalp yetmezliği gelişimi için koruyucu olduğu gösterilmiştir. (110) Kollateral dolaşımın gelişmediği hastalarda ise AMİ sırasında miyokard hasarından gerekli korunmanın sağlanamadığı görülmüştür. (111) Tam tıkalı koroner arteri ve gelişmiş kollateral dolaşımı olan olgularda, kollateral dolaşımı gelişmemiş hastalara göre LV kasılma gücü daha iyi, EF daha yüksek, LV end diastolik basıncı daha düşük, iskemik miyokarttaki hareket kusuru daha sınırlı bulunmuştur. (112)

Önceden mevcut kollateraller normalde kapalı ve nonfonksiyoneldir çünkü bağlantılı oldukları arterler arasında basınç gradiyenti yoktur. Koroner oklüzyon sonrası distal basınç düşmesine bağlı mevcut kollateraller açılır. Ancak obstrüktif olmayan KAH'lı veya koroner arterleri normal hastaların %30'a varan bölümünde bazı kollateraller tanımlanabilmektedir. (109) Rentrop ve arkadaşlarının 16 hasta ile yaptığı bir çalışmada koroner anjiyografi esnasında balon şişirilerek yapay tam tıkanıklık oluşturulmuş ve

öncesindeki ve sonrasındaki kollateral damarlanma karşılaştırılmıştır. Total oklüzyon öncesi 16 hastanın 9'unda herhangi bir kollateral dolum görülmezken kalan 7 hastada Rentrop grade 1 kollateral dolum olduğu gösterilmiştir. Total oklüzyon sonrası ise 8 hastada 1 grade, 5 hastada 2 grade, 2 hastada 3 grade olmak üzere 16 hastanın 15'inde kollateral dolumun arttığı gösterilmiştir. (129) Bu çalışma ortaya koymaktadır ki kollateral damarların tam randımanlı çalışabilmesi için bağlandıkları arterler arasında basınç gradiyenti olması gerekir. Bu gradiyent tam oklüzyon esnasında maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Tam oklüzyon olmadığı durumlarda mevcut kollateral damarların Rentrop evrelemeleri olduğundan daha düşük saptanabilir.

Koroner arter oklüzyonlarının derecesi ile ilgili kollateral damarların anjiyografik görünürlüğü arasındaki muhtemel ilişki nedeniyle literatürde karşılaştığımız iyi kollateral dolaşım-kötü kollateral dolaşım gruplamasından farklı olarak biz çalışmamızda Rentrop 0 olan hastaları -kollateral akım yok-, Rentrop 1-2-3 olan hastaları ise -kollateral akım var- olarak 2 gruba ayırdık. Bu şekilde SCUBE-2 düzeyinin koroner kollateral dolaşım varlığı ile ilişkisini araştırmayı hedefledik. Bu 2 grup arasında yaş, cinsiyet, başvuru şikâyeti, tanı, tam kan ve biyokimya parametreleri, lipit profili ve 0-4-8. Saat troponin T düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Literatüre baktığımızda Gök ve arkadaşlarının yaptığı iskemi-modifiye albümin ve iyi koroner kollateral dolaşım ilişkisinin araştırıldığı 95 hastalık çalışmada iyi ve kötü kollateral dolaşım grupları arasında yaş, cinsiyet, tam kan ve lipit profili düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olmadığı, Kızıltunç ve arkadaşlarının yaptığı serum sfingozin 1 fosfat düzeyi ile koroner kollateral dolaşımın karşılaştırıldığı 140 hastalık çalışmada ise iyi ve kötü kollateral dolaşım grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark mevcut iken tam kan, biyokimya ve lipit profili karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark mevcut olmadığı gösterilmiştir. (130,131) Daha geniş popülasyonlarda yapılacak çok merkezli çalışmalar bu konuda daha net fikir verebilir kanaatindeyiz.

Yuh-Charn Lin ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları çalışmada hipoksinin indüklediği HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ )'nın endotel hücre yüzeyinde SCUBE-2'yi upregüle ettiğini, SCUBE-2'nin de VEGFR2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2) ile ko-reseptör fonksiyonuyla doğrudan etkileşime geçerek VEGF'in (Vascular



endothelial growth factor) reseptörüne bağlanmasını ve VEGF aracılı sinyal iletimini kolaylaştırdığını, böylece erişkin anjiyogenezinde kritik bir role sahip olduğunu göstermiştir. (19) Yuh-Charn Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise SCUBE-2 mRNA ve proteininin SCUBE-1 ve 3'ten farklı olarak insan endotel hücrelerinde hipoksik durumlarda HIF-1 $\alpha$  ile indüklenebilir olmasından yola çıkılarak birçok kanser türünün intratümoral hipoksik alanlar içermesi nedeniyle SCUBE-2'nin bu hipoksik alanlardaki endotel hücrelerinde in-vivo upregüle edilip edilmediği araştırılmıştır. Sonuç olarak SCUBE-2'nin gerçekten de birçok insan karsinomlarında komşu normal dokulara kıyasla yüksek düzeyde eksprese edildiğini, bu yüzden de endotelial SCUBE-2'nin tümör anjiyogenezinde önemli bir role sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir. (132)

Yu Fei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VEGF-A (Vascular endothelial growth factor A) inhibisyonu ile anti anjiyogenik etki gösteren Mikro RNA-503 (miR-503) ile KKD ilişkisi araştırılmış; plazma VEGF-A düzeyinin iyi kollateral dolaşımı olan grupta anlamlı şekilde yüksek olduğu ve plazma miR-503 düzeyinin iyi kollateral dolaşımı olan grupta anlamlı şekilde düşük saptandığı gösterilmiştir. miR-503'ün KKD'yi öngörmeye VEGF-A'ya göre daha güçlü olduğu ancak sensitivite ve spesifitesinin (sırasıyla %72,4 ve %60,9) yeterince yüksek olmaması nedeniyle KKD için prognozu tahmin etmede ek bir biyomarker olabileceği öne sürülmüştür. (133)

Sincer ve arkadaşları stabil anjina pektoris nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 306 hastada MPV (ortalama trombosit hacmi), MPV-trombosit oranı (MPR) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile KKD'yi karşılaştırmış; MPV, MPR ve RDW düzeyleri yetersiz KKD olan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. MPV ve RDW Rentrop sınıflaması ile anlamlı derecede ilişkili bulunurken MPR ilişkili bulunmamıştır. 9,95 fl'nin üzerindeki MPV değerlerinin %71 sensitivite ve %70 spesifite ile yetersiz KKD'yi öngörebildiğini; %14,3'ün üzerindeki RDW değerlerinin ise %71 sensitivite ve %53 spesifite ile yeterli KKD'yi öngörebileceği gösterilmiştir. (134)

Biz çalışmamızda SCUBE-2'nin anjiyogenezdeki rolünden yola çıkarak koroner kollateral damarlanması olan hastalarda düzeyinin artacağını düşündük. Kollateral akım var ve yok grupları arasında SCUBE-2 düzeyleri karşılaştırıldığında kollateral akım var olan grupta SCUBE-2 düzeylerini kollateral akım olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı

olacak şekilde yüksek bulduk. 72,0265 ng/L üzerindeki SCUBE-2 düzeyleri koroner kollateral akım varlığını %87,9 sensitivite ve %66,7 spesifite ile öngörebilmektedir.

Kızıltunç ve arkadaşlarının 140 hastada serum sfingozin-1 fosfat düzeyi ile KKD varlığının ilişkisini araştırdıkları çalışmada serum sfingozin-1 fosfat düzeyinin KKD olan grupta anlamlı şekilde yüksek saptandığı gösterilmiştir. (131)

Liu ve arkadaşlarının 346 hastada TG-HDL oranı ile KKD'yi karşılaştırdıkları çalışmada TG/HDL oranının özellikle yaşlı popülasyonda kötü KKD'yi öngörmede bağımsız risk faktörü olduğunu öne sürmüşlerdir. (135)

Gök ve arkadaşlarının 95 hastada iskemi-modifiye albümin (IMA) ve iyi koroner kollateral dolaşım ilişkisini araştırdığı çalışmada IMA düzeyinin iyi KKD olan grupta anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiş, IMA düzeyinin iyi KKD'yi öngörmede kolay ve kullanışlı bir belirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür. (130)

Koroner kollateral dolaşım varlığının AKS'de daha iyi prognozla ilişkili olması ve özellikle tam ve tama yakın oklüzyonlarda miyokardiyal perfüzyonun yalnızca kollateraller aracılığıyla sağlanabilmesi nedeniyle KKD'yi öngörmeyi sağlayacak belirteç bulmak adına literatürde birçok çalışma mevcuttur. Ancak yaptığımız literatür taramasında serum SCUBE-2 düzeyi ile koroner kollateral dolaşım ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Literatürde bu konuda yapılan ilk çalışma olma ihtimali bulunan bu çalışma gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutma ve KKD'yi tahmin etmek için kullanılacak bir belirteç olma adına umut vermektedir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda serum SCUBE-2 düzeyi KAH ciddiyetini gösteren SYNTAX skoru ile karşılaştırıldığında yüksek SYNTAX skoru olan grupta düşük SYNTAX skorlu gruba göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Serum SCUBE-2 düzeyi ayrıca koroner kollateral damarlanma olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Hem SYNTAX skor grupları arasında hem de kollateral akım var-yok grupları arasında bağımsız değişken olarak karşılaştırılan yaş, cinsiyet, tanı, başvuru şikâyeti, tam kan parametreleri, biyokimya parametreleri, lipit profili, 0-4-8. Saat troponin T düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak bu çalışma ile serum SCUBE-2 düzeyinin hem KAH ciddiyetini hem de KKD varlığını öngörmeye rol oynayabileceği hakkında veriler elde edilmiştir. Yaptığımız literatür taramasında bu ilişkinin araştırılmış olduğu bir çalışmaya rastlamadık. Serum SCUBE-2 düzeyinin KAH ciddiyetini ve KKD varlığını saptamak amacıyla ileride bir biyomarker olarak kullanılabilirliği düşüncesindeyiz. Bunun yanı sıra koroner kollateral dolaşımı indüklemeye ihtimali olan SCUBE-2 potansiyel tedavi yöntemi olma konusunda da umut vermektedir. Bu çalışmada elde edilen verilerin gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

## 7. SINIRLILIKLAR

1. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması en önemli sınırlılık olarak ön plana çıkmaktadır. SCUBE-2 ile KAH ve KKD ilişkisini daha net değerlendirebilmek adına daha geniş popülasyonla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.
2. Çalışmayı yaptığımız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Acil Tıp Kliniği lokalizasyonu itibari ile şehir merkezine uzak olması nedeniyle gerek ayaktan gerek ise 112 Acil Sağlık Hizmetleri Ambulansları ile hasta ulaşımı, şehir merkezinde yer alan iki devlet hastanesine oranla daha zor olmakta, bu durum da bu çalışma özelinde STEMI hastalarının kliniğimize başvurusunu sınırlamaktadır. Bu tarz sınırlılıkların önüne geçebilmek adına gelecekte yapılacak çalışmaların çok merkezli olarak dizayn edilmesi daha mantıklı olacaktır.
3. Çalışmaya katılan hastaların komorbid hastalıkları, anti hiperlipidemik ilaçlar başta olmak üzere kullandığı ilaçlar sorgulanmamış olup, gelecekte yapılacak çalışmaların bu hususta daha ayrıntılı dizayn edilmesi daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.
4. Literatürde yer alan KAH veya KKD ile ilişkili faktörlerin araştırıldığı benzer çalışmalarda SYNTAX skorlaması veya Rentrop sınıflaması 2 veya 3 kardiyoloji uzmanı tarafından yapılmış olup, bizim çalışmamızda tüm hastaların SYNTAX skorlaması ve Rentrop sınıflaması tek kardiyoloji uzmanı tarafından yapılmıştır. Özellikle KKD değerlendirilmesi görsel olarak ve semi kantitatif bir yöntem olan Rentrop sınıflaması ile belirlendiğinden hekim tecrübesinin sonuçları etkileme ihtimali bulunmaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda birden fazla kardiyoloji uzmanından görüş alınması ve Rentrop sınıflamasına ek olarak kollateral akım indeksi kullanılmasının daha doğru sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

## 8. KAYNAKLAR

1. TINTINALLI. *TINTINALLI'S EMERGENCY MEDICINE, Acute Coronary Syndromes* Jeffrey A. Kline. s.l.: JUDITH E. TINTINALLI Editor-in chief, 2015. s. 332-348.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *The New England journal of medicine* 1992;326:242-50.
3. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(4):1348-59.
4. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention<sup>1</sup>, 2. *Atherosclerosis*. 1998;140(2):199-270.
5. Waller BF. Atherosclerotic and nonatherosclerotic coronary artery factors in acute myocardial infarction. *Cardiovascular clinics* 1989;20:29-104.
6. Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation* 1992;85: 1197-204.
7. Aytan Y, Koşar F. Kollateral dolaşım. *MN Kardiyoloji* 2000;7: 64-70
8. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation* 1986;74: 469-76.
9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2015.
10. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association TaskForce on Practice Guidelines. 1 Dec 2014

<https://doi.org/10.1161/CIR.000000000134>Circulation.2014;130:e344–e426

11. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, 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.
12. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal* 2014;35:2541-619.
13. Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-45.
14. De Vries J, Anthonio RL, van den Heuvel AF, Tan ES, Jessurun GA, de Smet BJ, et al. Incidence and angiographic predictors of collateral function in patients with stable coronary artery disease scheduled for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70: 197-202.
15. Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, *et al*: Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *J Biol Chem* 277: 46364-46373, 2002.
16. Wu BT, Su YH, Tsai MT, Wasserman SM, Topper JN and Yang RB: A novel secreted, cell-surface glycoprotein containing multiple epidermal growth factor-like repeats and one CUB domain is highly expressed in primary osteoblasts and bones. *J Biol Chem* 279: 37485-37490, 2004.
17. Xavier, G.M., and Cobourne, M.T. 2011. SCUBE2 expression extends beyond the central nervous system during mouse development. *J Mol Hist* 42: 383-391
18. Ali H., Emoto N., Yagi K., et al. Localization and Characterization of a Novel Secreted Protein, SCUBE2, in the Development and Progression of Atherosclerosis. *Kobe J. Med. Sci.* 2013 Nov 9;59(4):E122-31
19. Lin YC, Chao TY, Yeh CT, Roffler SR, Kannagi R, Yang RB. Endothelial SCUBE2 Interacts With VEGFR2 and Regulates VEGF-Induced Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Jan;37(1):144-155. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308546. Epub 2016 Nov 10.
20. WD E. *Anatomy of the Cardiyovascular System: Clinical Medicine.* 1984; 6. Philedelphia, PA: Harper & Row:1-24.

21. Edwards W. Applied anatomy of the heart. In: Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, et al, eds. *Cardiology Fundamentals and Practise*. 1991;1. 2nd ed. St Louis, MO: Mosby:47-112.
22. Munoz KA, Krebs-Smith SM, Ballard-Barbash R, Cleveland LE. Food intakes of US children and adolescents compared with recommendations. *Pediatrics*. 1997;100(3):323–9.
23. Bakerman S. *ABC's of interpretive laboratory data*, fourth edition. Scottsdale: Interpretive Laboratory Data, Inc.; 2002.
24. Ferrier DR. *Lippincott's illustrated reviews: biochemistry sixth edition*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
25. Chung BH, Franklin F, Cho BS, Segrest J, Hart K, Darnell BE. Potencies of lipoproteins in fasting and postprandial plasma to accept additional cholesterol molecules released from cell membranes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(8):1217–30.
26. Davies BS, Beigneux AP, Barnes RH II, Tu Y, Gin P, Weinstein MM, et al. GPIHBP1 is responsible for the entry of lipoprotein lipase into capillaries. *Cell Metab*. 2010;12(1):42–52.
27. Jiang X-C, Jin W, Hussain MM. The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on lipoprotein metabolism. *Nutr Metab*. 2012;9(1):1–7.
28. Schwartz CC, VandenBroek JM, Cooper PS. Lipoprotein cholesteryl ester production, transfer, and output in vivo in humans. *J Lipid Res*. 2004;45(9):1594–607.
29. Sankaranarayanan S, de la Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, Phillips MC, Kellner-Weibel G, Rothblat GH. Serum albumin acts as a shuttle to enhance cholesterol efflux from cells. *J Lipid Res*. 2013;54(3):671–6.
30. Hudgins LC, Hellerstein MK, Seidman CE, Neese RA, Tremaroli JD, Hirsch J. Relationship between carbohydrate-induced hypertriglyceridemia and fatty acid synthesis in lean and obese subjects. *J Lipid Res*. 2000;41(4):595–604.
31. Hiukka A, Ståhlman M, Pettersson C, Levin M, Adiels M, Teneberg S, et al. ApoCIII-enriched LDL in type 2 diabetes displays altered lipid composition, increased susceptibility for sphingomyelinase, and increased binding to biglycan. *Diabetes*. 2009;58(9):2018–26.
32. Yassine H. *Lipid Management From Basics to Clinic, Basics in Lipoprotein Metabolism* Hussein Yassine, Keenia Tappin, Muhammad Jawad Sethi. Springer International Publishing Switzerland 2015. ISBN 978-3-319-11161-2 (eBook) pages 1-16
33. Anichkov NN, Chalатов S. Ueber experimentelle Cholesterinsteatose und ihre

- Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentralbl Allg Pathol. 1913;24:1–9.
34. Wilson JD, Lindsey C Jr. Studies on the influence of dietary cholesterol on cholesterol metabolism in the isotopic steady state in man. *J Clin Invest.* 1965;44(11):1805.
  35. Goldstein JL, Brown MS. The cholesterol quartet. *Science.* 2001;292(5520):1310–2.
  36. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest.* 2002;110(7):905–11.
  37. Ouimet M, Franklin V, Mak E, Liao X, Tabas I, Marcel YL. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase. *Cell Metab.* 2011;13(6):655–67.
  38. Ho Y, Brown M, Goldstein J. Hydrolysis and excretion of cytoplasmic cholesteryl esters by macrophages: stimulation by high density lipoprotein and other agents. *J Lipid Res.* 1980;21(4):391–8.
  39. Goldman L., Schafer A.I. Goldman's Cecil Medicine 24<sup>th</sup> Edition, *Atherosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology* Göran K. Hansson and Anders Hamsten. Elsevier Saunders 2012 ISBN: 978-1-4377-1604-7 pages 409-412
  40. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2427–63.
  41. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation.* 2013;127:2452–7.
  42. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126:2020–35.
  43. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2006;295:1912–20
  44. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2013 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127:e6–245.
  45. Sabatine MS, Cannon CP. Approach to the patient with chest pain. In: Benow RO, Braunwalk E, editors. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012:1076–86.
  46. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making.



- JAMA. 2000;284:835–42.
47. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101:2557–67.
  48. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–53.
  49. Culic V, Eterovic D, Miric D, et al. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002;144:1012–7.
  50. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an under-diagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*. 2004;126:461–9.
  51. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002;90:248–53.
  52. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281:707–13.
  53. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362–425.
  54. Lev EI, Battler A, Behar S, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol*. 2003;91:224–7.
  55. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1414–22.
  56. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1753–8.
  57. Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31:2197–204.
  58. Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*. 2011;306:2684–93.
  59. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction.

- Circulation. 2011;124:136–45.
60. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2007;53:547–51
  61. Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: the 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin Chem*. 2014;60:455–62.
  62. Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, et al. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: Results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) Registry. *Am Heart J*. 2010;160:819–25.
  63. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, et al. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148:574–81.
  64. Volz KA, McGillicuddy DC, Horowitz GL, et al. Creatine kinase-MB does not add additional benefit to a negative troponin in the evaluation of chest pain. *Am J Emerg Med*. 2012;30:188–90.
  65. Go AS, Barron HV, Rundle AC, et al; for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. Bundle-branch block and inhospital mortality in acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1998;129:690–7.
  66. Huff CM. Editor: Brian P. Griffin. *Manual of Cardiovascular Medicine 2013*; Chapter 1. Acute Myocardial Infarction 2-35.
  67. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbarelata A, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *The New England Journal of Medicine* 1996;334:481-7
  68. Goldstein RE, Rosing DR, Redwood DR, et al. Clinical and circulatory effects of isosorbide dinitrate. Comparison with nitroglycerin. *Circulation*. 1971;43:629–40.
  69. Bassan MM. The daylong pattern of the antianginal effect of long-term three times daily administered isosorbide dinitrate. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:936–40.
  70. Kohli RS, Rodrigues EA, Kardash MM, et al. Acute and sustained effects of isosorbide 5-mononitrate in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1986;58:727–31.

71. Karlberg KE, Saldeen T, Wallin R, et al. Intravenous nitroglycerin reduces ischaemia in unstable angina pectoris: a double-blind placebocontrolled study. *J Intern Med.* 1998;243:25–31.
72. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, et al. Sildenafil citrate and blood-pressurelowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol.* 1999;83:21C–8C.
73. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J.* 2005;149:1043–9.
74. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113:2906–13.
75. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, et al. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology’s NCDR((R)). *Am Heart J.* 2011;161:864–70
76. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, et al. Effects of diltiazem on longterm outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol.* 1991; 68:429–33.
77. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:438–45.
78. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995;273:1450–6.
79. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547–59.
80. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309–21.
81. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849–60.

82. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39.
83. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
84. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011;342:d3527.
85. Patti G, Barczi G, Orlic D, et al. Outcome comparison of 600 and 300 mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1592–9.
86. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357:2001–15.
87. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122:2131–41.
88. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723–31.
89. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218–30.
90. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecularweight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:447–52.
91. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363:930–42.
92. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with

- fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1339–49
93. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:313–8.
94. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343:311–22.
95. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336:1621–8. Erratum in: *N Engl J Med*. 1997;337:287.
96. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol*. 2011;107:501–8.
97. Wu AH, Parsons L, Every NR, et al. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1389–94.
98. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879–87.
99. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-STelevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet*. 2002;360:743–51.
100. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165–75.
101. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:e652–735.

102. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121:2645–53.
103. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2125–34.
104. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381(9867):629–638
105. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, Kappetein AP, Holmes DR, Pomar JL, Westaby S, Leadley K, Dawkins KD, Mack MJ. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(1):130–140.
106. SYNTAX working group. SYNTAX score calculator. Available at <http://www.syntaxscore.com> Accessed May 20, 2012.
107. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2018;ehy394-ehy.
108. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation*. 1981;63(2):285-99.
109. Wustman K, Zbinden S, Windecker S, Meier B, Seiler C. Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2003;107:2213.
110. Banerjee AK, Madan Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous 'Q' wave infarction: relation to aneurysm, left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol* 1993;38(3): 263-71.
111. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on

- survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989;117:290-5.
112. Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DT. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: relation to pump performance, cardiogenic shock and survival. *Am J Cardiol* 1976;37: 345
  113. Turhan H, Yaşar AS, Erbay AR, Yetkin E, Şaşmaz H, Sabah İ. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;16: 281-5.
  114. Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96: 2667-74.
  115. Dai DF, Thajeb P, Tu CF ve ark.:Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:2173-80
  116. Roe MT, Parsons LS, Pollack CV Jr, Canto JG, Barron HV, Every NR, et al. Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:1630-6.
  117. LaBresh KA, Fonarow GC, Smith SC Jr, Bonow RO, Smaha LC, Tyler PA, et al. Improved treatment of hospitalized coronary artery disease patients with the get with the guidelines program. *Crit Pathw Cardiol* 2007;6:98-105.
  118. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* 2007;297(17):1892-900.
  119. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285-93.
  120. Ekici B, Kütük U, Alhan A, Töre HF. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiol Pol.* 2015;73(7):533-8. doi:10.5603/KP.a2015.0024. Epub 2015 Mar 3. PMID:25733169
  121. Yan L, Cao X, Zeng S, Yu J, Li Z, Lian Z, Lv F, Wang J. Association of early menopause with angiographically-derived SYNTAX score: Observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(51):e13723. doi: 10.1097/MD.00000000000013723. PMID:30572509

122. Cerit L, Cerit Z. Vitamin D Deficiency is not Associated with Higher Levels of SYNTAX Score. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019 Jan-Feb;34(1):57-61. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0178. PMID:30810675
123. Yamazaki K, Iijima R, Nakamura M, Sugi K. High-sensitivity cardiac troponin T level is associated with angiographic complexity of coronary artery disease: a cross-sectional study. *Heart Vessels.* 2016 Jun;31(6):890-6. doi: 10.1007/s00380-015-0689-6. Epub 2015 May 12.
124. Turan Y. The Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score Is Related to Epicardial Fat Thickness and Complexity of Coronary Artery Disease. *Angiology.* 2019 Apr 24;3319719844933. doi: 10.1177/0003319719844933.
125. Knudsen EC, Seljeflot I, Aksnes TA, Eritsland J, Arnesen H. et al. Ig M antibodies against phosphorylcholine measured early after acute ST-elevation myocardial infarction in relation to atherosclerotic disease burden and long-term clinical outcome. *PLoS One.* 2019 Apr 19;14(4):e0215640. doi: 10.1371/journal.pone.0215640. eCollection 2019.
126. Kose N, Akin F, Yildirim T, Ergun G, Altun I. The association between the lymphocyte-to-monocyte ratio and coronary artery disease severity in patients with stable coronary artery disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Mar;23(6):2570-2575. doi: 10.26355/eurrev\_201903\_17406.
127. Kuyumcu A, Kuyumcu MS, Ozbay MB, Ertem AG, Samur G. Nesfatin-1: A novel regulatory peptide associated with acute myocardial infarction and Mediterranean diet. *Peptides.* 2019 Apr 5;114:10-16. doi: 10.1016/j.peptides.2019.04.003.
128. Çağdaş M, Rencüzoğullari I, Karakoyun S, Karabağ Y, Yesin M et al. Assessment of Relationship Between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Coronary Artery Disease Severity in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology.* 2019 Apr;70(4):361-368. doi: 10.1177/0003319717743325. Epub 2017 Nov 26.
129. Rentrop K.P., Cohen M., Blanke H., Phillips R.A. Changes in Collateral Channel Filling Immediately After Controlled Coronary Artery Occlusion by an Angioplasty Balloon in Human Subjects. *JACC Vol. 5, No.3 March 1985:587-92*
130. Gök M, Kundi H., Kızıltunç E., Topcuoglu C., Ornek E. The relationship between ischaemia-modified albumin and good coronary collateral circulation. *Kardiologia Polska* 2018; 76, 2: 370–375; DOI: 10.5603/KP.a2017.0213
131. Kızıltunç E., Gök M., Topcuoglu C., Kundi H., Çetin M. et al. Serum Sphingosine 1 Phosphate Levels in Patients with and without Coronary Colateral Circulation. *Acta*



Cardiol Sin. 2018 Sep; 34(5): 379–385. doi: 10.6515/ACS.201809\_34(5).20180405A

132. Yuh-Charn Lin, Chun-Yu Liu, Reiji Kannagi, and Ruey-Bing Yang. Inhibition of Endothelial SCUBE2 (Signal Peptide-CUB-EGF Domain-Containing Protein 2), a Novel VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2) Coreceptor, Suppresses Tumor Angiogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38:1202–1215 <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310506>
133. Fei Y, Hou J, Xuan W, Zhang C, Meng X. The relationship of plasma miR-503 and coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Life Sci*. 2018 Aug 15;207:145-151. doi: 10.1016/j.lfs.2018.06.001. Epub 2018 Jun 2.
134. Sincer I, Gunes Y, Mansiroglu AK, Cosgun M, Aktas G. Association of mean platelet volume and red blood cell distribution width with coronary collateral development in stable coronary artery disease. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2018;14(3):263-269. doi: 10.5114/aic.2018.78329. Epub 2018 Sep 21.
135. Liu GY, Meng XX, Zhang Z. Triglyceride to HDL-cholesterol ratio as an independent risk factor for the poor development of coronary collateral circulation in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction and acute total occlusion. *Medicine(Baltimore)*. 2018Sep;97(39):e12587.doi:10.1097/MD.00000000000012587.