

T.C
Süleyman Demirel
Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

ST YÜKSELMESİZ AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA
TROMBOTİK VE FİBRİNOLİTİK PARAMETRELERİN
SORUMLU LEZYON KRİTİKLİĞİ İLE İLİŞKİSİ

DR. YASİN TÜRKER
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ABDULLAH DOĞAN

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1063-tu-05 proje numarası
ile desteklenmiştir.

2007-İSPARTA

T.C

Süleyman Demirel

Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**ST YÜKSELMESİZ AKUT KORONER SENDROM
HASTALARINDA
TROMBOTİK VE FİBRİNOLİTİK PARAMETRELERİN
SORUMLU LEZYON KRİTİKLİĞİ İLE İLİŞKİSİ**

DR. YASİN TÜRKER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ABDULLAH DOĞAN

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1063-tu-05 proje
numarası ile desteklenmiştir.**

2007-İSPARTA

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Abdullah Doğan'a, uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, yetişmemde emeği geçen hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Ahmet Altınbaş'a, Doç. Dr. Mehmet Özaydın'a, Doç. Dr. Doğan Erdoğan'a ve Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat Aslan'a teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar çalışmaları kısmında yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Selçuk Kaya ve Uzm. Dr. Süleyman Önal'a teşekkür ederim.

Tez projeme verdikleri destekten dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Yönetim Birimi Başkanlığına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Fizyopatoloji	3
2.1.1. Ateroskleroz	3
2.1.1.1. Ateroskleroz lezyonları	4
2.1.1.1.2. Yağlı Çizgi	4
2.1.1.1.3. Kararlı (Stabil) Aterosklerotik Plak	4
2.1.1.1.4. Kararsız (Vulnerable) Aterosklerotik Plak	5
2.1.1.2. Tromboz	5
2.2. Akut Koroner Sendrom Tipleri	5
2.2.1. ST Segment Yükselmesi Olan Akut Koroner Sendrom	6
2.2.2. ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendrom	6
2.2.3. Elektrokardiyogram	8
2.2.4. Miyokardiyal Hasarın Biyokimyasal Belirteçleri	8
2.2.4.1. Miyogloblin	8
2.2.4.2. Kreatin Kinaz	8
2.2.4.3. Kardiyak Troponinler	9
2.2.5. Risk Değerlendirmesi	10
2.2.5.1. Risk Faktörleri	10
2.2.5.2. Elektrokardiyogram	10
2.2.5.3. Miyokardiyal Hasar Göstergeleri	11
2.2.5.4. İnflamasyon Belirteçleri	11
2.2.5.5. Tromboz Belirteçleri	11
2.3. Hemostaz	13
2.3.1. Vasküler Sistemin Rolü	13

2.3.2. Trombositlerin Rolü	13
2.3.3. Pıhtılaşma	14
2.3.3.1 Pıhtılaşma Sisteminin İntrensek Yolu	15
2.3.3.2. Pıhtılaşma Sisteminin Ekstrensik (Doku Faktörü) Yolu	16
2.3.3.3. Ortak Yol	17
2.3.3.4. Pıhtılaşma Sisteminin Doğal İnhibitörleri	18
2.3.4. Fibrinolitik Sistem	19
2.3.4.1. Fibrinolitik Sistem Bileşenleri	19
2.3.4.2. Fibrinolitik Sistem Endojen İnhibitörleri	20
2.3.4.3. Fibrinoliz Patofizyolojisi	20
2.3.4. Fibrinojen	21
2.3.5. D-Dimer	22
2.3.6. Trombin-Antitrombin Iı Kompleks	22
2.3.7. Protrombin Fragman 1+2	23
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer	25
3.2. Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi	25
3.3. Çalışmanın Dizaynı	26
3.4 İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	39
ÖZET	44
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	46

SİMGELER ve KISALTMALAR

- ACC/AHA: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti
AMİ: Akut miyokard infarktüsü
AKS: Akut koroner sendrom
CCS: Kanada kalp cemiyeti sınıflaması
CK: Kreatin kinaz
CK-MB: Kreatin kinaz-MB
DM: Diyabetes mellitus
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG: Elektrokardiyogram
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği
FPA: Aminopeptid A
FPB: Fibrinopeptid B
GMP: Guanozin monofosfat
HL: Hiperlipidemi
HT: Hipertansiyon
IL-1: İnterlökin-1
IL-6: İnterlökin-6
KAH: Koroner arter hastalığı
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
Mİ: Miyokard infarktüsü
NO: Nitrik oksit
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PF 1+2: Protrombin fragman 1+2
PGI₂: Prostoglandin I₂
TAT: Trombin-antitrombin III kompleks
TIMI: Miyokard infarktüsünde tromboliz
Tn T: Troponin T
Tn I: Troponin I

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut miyokard iskemisi sonucu gelişen kararsız angina, ST-segment yükselmeli veya yükselmez miyokard infarktüsü (Mİ) ve ani kardiyak ölümden oluşan klinik tablo akut koroner sendrom (AKS) olarak tanımlanır (1). AKS, klinik, tedavi ve prognoz açısından farklılık gösterir. Başvuru anındaki elektrokardiyografideki (EKG) ST segment değişikliğine göre ST-segment yükselmeli veya ST-segment yükselmez AKS olarak ikiye ayrılır. Ancak, aynı fizyopatolojik süreci paylaşırlar. Ortak patofizyolojik olay hassas aterosklerotik plağın yırtılması ve takiben trombus gelişmesidir (2). Plak rüptürüne, tromboz, vazokonstriksiyon, mikroembolizasyon ve inflamasyon eşlik edebilir. Aterosklerotik plaklarda fibröz başlığın mekanik olarak rüptürü ve plağı örten endotelin yüzeyel erozyonu koroner arterde trombozu uyarır. Koroner trombusların %75'i plak rüptürü ile oluşurken, kalan %25'i plak erozyonu ile oluşur (3). AKS'ye yol açan plakların, üçte ikisinde darlık %50'nin altındadır (2).

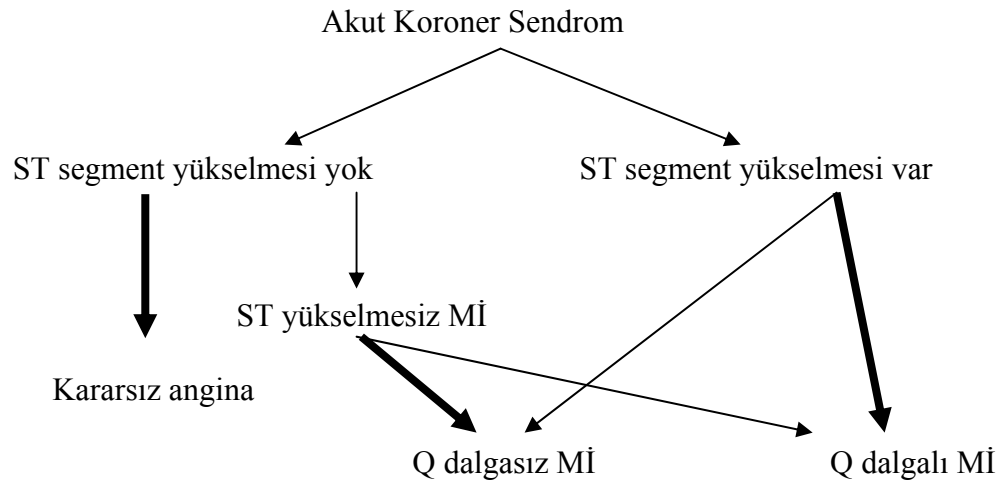
Yırtılan plağın içeriği, yırtık miktarı, lokal hemodinamik ve koagülasyon durumu gibi faktörler, trombus tarafından damarın tam veya kısmen tıkanmasında etkili olabilirler (4).

Trombotik sistemin aktivasyonu ile oluşan trombus büyüyerek koroner kan akımını kısıtlar veya tamamen engelleyebilir. Öte yandan, fibrinolitik sistemin aktivasyonu sonucu, trombus eriyerek koroner kan akımı tekrar sağlanır (4). AKS patofizyolojisinde trombotik ve fibrinolitik sistemin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Hem kararsız angina hem de ST-segment yükselmeli ve ST-segment yükselmez Mİ hastalarında prokoagülan aktivitede artış veya fibrinolitik sistemde bozukluğun, trombusun organizasyonu veya lümeni tam tıkar hale gelmesinde önemli rolü olduğunu gösteren veriler mevcuttur (5–11). ST-segment yükselmez AKS tablosundan sorumlu arterdeki lezyon kritikliği ile fibrinolitik ve trombotik faktörlerin ilişkisi yeterince açık değildir. Bu çalışmada, hastaneye yatırılan ST yükselmez AKS hastalarında, koroner anjiyografide tespit edilen sorumlu lezyon kritikliği ile trombotik ve fibrinolitik parametreler arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Böyle bir ilişki varlığı, tedaviyi yönlendirmede yardımcı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Akut miyokard iskemisine bağlı gelişen klinik tabloların tümü AKS olarak tanımlanır. Bu klinik tablo, kararsız angina, ST-segment yükselmesi olan ve olmayan Mİ'ı içerir (Şekil 1) (1). Başvuru EKG'sinde ST-segmentine göre, ST-segment yükselmesi olan ve olmayan AKS olarak iki grupta incelenir. ST-segment yükselmesi olan AKS hastalarının büyük çoğunluğunda Q dalgalı, daha azında Q dalgasız Mİ gelişir. ST-segment yükselmesi olmayan AKS, kararsız angina ve ST segment yükselmesiz Mİ'dan oluşur. Bu iki klinik durum kardiyak enzim yüksekliği ile birbirinden ayrılabilir. Kardiyak enzimlerde anlamlı yükselme olursa ST-segment yükselmesiz Mİ denir. ST-segment yükselmesi olmayan Mİ hastalarının büyük bir kısmında, Q dalgası gelişmezken az bir kısmında Q dalgalı Mİ gelişebilir (12).

Akut koroner sendrom önemli bir sağlık sorunudur. Avrupa'da yıllık hastaneye yatışların büyük bir kısmını AKS oluşturmaktadır (13). Amerika'da her yıl yaklaşık 1.3 milyon kişi ST segment yükselmesiz AKS tanısı ile hastanelere yatırılmaktadır (14). Bir çalışmada ST yükselmesiz AKS'ye bağlı 6 aylık mortalitenin %7.3 ve hastane mortalitesinin %1.8 olduğu gözlenmiştir. Bu hastaların %30'unda ilk 6 ayda ölüm, Mİ veya refrakter angina gelişebilir (15).



Şekil 1. Akut koroner sendromların başvuru EKG'sine göre sınıflandırılması

2.1. Fizyopatoloji

Anjiyografik ve anjiyoskopik çalışmalardaki AKS'de ortak patofizyoloji hassas aterosklerotik plağın yırtılması ve üzerinde trombüs gelişmesidir (2). Ateroskleroz, risk faktörlerinin de etkisi ile çocukluk yıllarından itibaren gelişir. Yıllarca semptom vermeden ilerler. Semptomlar aterom plağının büyüyüp lümende kan akımını engellemesi veya plağın yırtılıp trombüs gelişimiyle akımın engellenmesi ile ortaya çıkar. Plak rüptürü veya erozyonu sonucu farklı derecelerde trombüs gelişmesi ile AKS gelişir. Yırtılan plağın içeriği, yırtık miktarı, lokal hemodinamik ve koagülasyon durumu ve uygulanan tedavi, damarın trombüs tarafından tam veya kısmen tıkanmasında etkili olabilirler (4–11,16–18). Böylece kararsız angina, ST-segment yükselmesi olan veya olmayan Mİ gelişebilir.

Sürekli ST-segment yükselmesi genellikle, koroner arterdeki akut tam tıkanmayı yansıtmaktadır. Etkilenen miyokard sahasında nekroz gelişir. Bu durum transmural veya ST segment yükselmesi olan Mİ olarak adlandırılır. Bu tür vakaların tedavisinde fibrinolitik tedavi veya primer anjiyoplasti ile hızlı, tam ve kalıcı rekanalizasyon sağlanması amaçlanır (13).

Trombüsün koroner arteri tam tıkanmadığı ve trombüs içindeki fibrin yapısının daha az olduğu durumlarda, klinik olarak kararsız angina veya ST-segment yükselmesi olmayan Mİ gelişir (13).

2.1.1. Ateroskleroz

Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılara maruz kalma sonucunda ilk saptanan değişiklikler, subendotelial intimada serum lipidlerinin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri yükseldiğinde çok miktarda LDL partikülü endotelden geçerek intimaya girer ve burada birikir. Bu bölgede mikrodamarlar yetersiz olduğu için lipoprotein partiküllerinin intimadan temizlenmesi sınırlıdır. İntimadaki proteoglikanlara bağlanan lipoprotein partikülleri yakalanır ve buldukları yerde uzun süre alıkonulurlar. Proteoglikanlara bağlı lipoprotein partikülleri oksidasyon veya diğer kimyasal modifikasyonlara maruz kalır ve bu süreç çoğu araştırmacı tarafından erken aterosklerozun önemli bir bileşeni olarak kabul edilir (19–21).

Ateroskleroz, arter intimasında başlayan lümenin tıkanmasına kadar uzanan bir süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur (22). Aterosklerotik süreç, tüm

vasküler yatağı etkiler. Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlar. Daha sonra, intima ve media tabakasında aterosklerotik plak gelişir. Aterosklerotik plaktaki akut değişiklikler (aterotromboz) ile ateroskleroz, ölümlü sonuçlanabilen klinik hastalıklara dönüşebilir. Aterosklerotik plağın yırtılması, endotel fonksiyonların bozulması, inflamasyon ve bazı maddelerin (adhezyon molekülleri, sitokinler, büyüme faktörleri) salınımı sonucu trombus gelişebilir. Akut iskemik olayların altında yatan bu olaylar dizisi, ateroskleroz ve tromboz süreçlerinin birbirleri ile sıkı ilişkilerinden dolayı aterotromboz olarak adlandırılır (23).

2.1.1.1. Ateroskleroz Lezyonları

2.1.1.1.2. Yağlı Çizgi

On yaşındaki çocuklarda bile görülebilir. Aterosklerozun en erken lezyonu yağlı çizgilerdir. Makroskopik olarak damar lümeninde sarı alanlar olarak görülürler. Arter lümeninde daralmaya yol açmazlar. Bu görüntü endotel altında birikmiş olan, içleri lipid dolu köpük hücrelerinden kaynaklanır. Bu evrede lipidlerin lezyona girişi ve çıkışı arasında dinamik bir denge vardır. Denge lipid girişi lehine artarsa ateroskleroz lezyonları sonraki evrelere ilerler (24).

2.1.1.1.3. Kararlı (Stabil) Aterosklerotik Plak

Aterom plağının kararlı olarak adlandırılması, komplike olma olasılığının düşük olduğunu ifade eder. Plak, arter lümenine doğru büyür ve lümeni daraltır. Bu lezyonda en dışta endotel hücreleri, altında düz kas hücreleri, makrofajlar ve T-lenfositler bulunur. Bu evrede media tabakasından intimaya göçen düz kas hücreleri plağın başlığını oluşturur. Düz kas hücreleri, çoğalarak, kollajen salınımını artırarak plağın mekanik gücünü artırırlar. Böylece plağın kararlı halde kalmasını sağlarlar (25).

Kararlı plağın yapısal özellikleri; fibröz başlık kalınlığı plağın her bölgesinde eşittir (bu özellik, mekanik travmalara direnme yeteneği kazandırır, plaktaki gerilme stresini azaltır), fibröz başlık düz kas hücresi ve kollajenden zengindir, lipid içeriği, toplam plak içeriğinin %40'ından azını oluşturur ve inflamatuvar hücre (makrofaj, T-lenfosit) sayısı azdır (26,27).

2.1.1.1.4. Kararsız (Vulnerable) Aterosklerotik Plak

Komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plak olarak nitelendirilir. Kararsız plağın yapısal özellikleri; düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince fibröz başlık, fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma, lipit içerik, toplam plak içeriğinin %40'ından fazlasını oluşturur ve inflamasyon hücrelerinin sayısı fazladır (26,27).

Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluştururlar. AKS'ye neden olan plakların %80-90'ı kararsız plaklardır. Aterosklerotik plaklar komplike olduğunda AKS'ye neden olabileceği gibi sessiz de kalabilir (24).

Plak üzerindeki endotelin hasarı veya erozyonu ile subendotelial doku kan ile temasa geçer. Subendotelial doku, Faktör VII ve lipoprotein (a)'dan zengin olması nedeni ile trombojeniktir. Oluşan trombüs arter lümenini tam veya kısmen tıkayarak AKS'a yol açar (23,24,28).

2.1.1.2. Tromboz

Tromboz, plak erozyonu veya rüptürü sonucu gelişir. Arterdeki darlığın ciddiyetini değiştirebilir, tam veya kısmi tıkanıklığa yol açabilir. Rüptüre olan plaktaki lipitten zengin çekirdek, büyük oranda trombojeniktir. Yüksek oranda doku faktörü içerir (13).

Hiperkolesterolemi, artmış fibrinojen, bozulmuş fibrinoliz ve infeksiyon trombus oluşumuna katkıda bulunmaktadır (13). AKS'de trombüs trombositten zengin (beyaz) veya fibrinden zengin (kırmızı) olabilir. ST-segment yükselmesiz AKS hastalarında trombüs, trombositten zengindir. Geçici olarak koroner akım tamamen kesilebilir. İskeminin şiddeti ve süresine bağlı olarak, miyokard nekrozu gelişebilir (ST segment yükselmesiz Mİ) veya gelişmeyebilir (kararsız angina) (29).

ST yükselmesi olmayan AKS hastalarında yapılan patolojik çalışmalarda söz konusu damarın beslediği miyokartta nekroz alanları saptanmıştır. Bu nekrozun trombüs embolizasyonu ile geliştiği öne sürülmüştür (2,30,31).

2.2. Akut Koroner Sendrom Tipleri

Başvuru EKG'sindeki ST-segment değişikliğine göre, AKS iki gruba ayrılır; ST-segment yükselmesi olan veya olmayan AKS (şekil 1) (1).

2.2.1. ST Segment Yükselmesi Olan Akut Koroner Sendrom

ST-segment yükselmesi olan Mİ'de tıkaçıcı ve sürekli tromboz hakimdir. Sürekli ST-segment yükselmesi genellikle koroner arterde akut total tıkanıklığı yansıtmaktadır. Koroner arterin tam tıkanmasından 15–30 dakika sonra miyokard nekrozu gelişmeye başlar. Miyokard nekrozu, subendokardiyumdan subepikarda doğru yayılır (32). Koroner trombozise, başlangıçta oklüzyon trombosit kümelenmesine bağlıdır. Daha sonra, fibrin erken dönemde trombosit tıkaçın sağlamlaşması için önemli rol oynar (33). Fibrinolitik tedavi veya primer anjiyoplasti ile hızlı, tam ve kalıcı rekanalizasyon sağlanması hedeflenir.

2.2.2. ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendrom

AKS kliniği olup, sürekli ST-segment yükselmesi olmayan hastalar, kararsız angina ve ST segment yükselmesi olmayan Mİ hastaları olarak iki gruba ayrılırlar. Patofizyolojileri, klinik tabloları ve tedavi yaklaşımları benzer olduğu için birlikte değerlendirilirler.

ST yükselmesiz AKS'den sorumlu lezyon, sıklıkla yırtılmış veya erozyona uğramış plak içinde tam tıkanıklığa yol açmayan trombosit zengin, beyaz trombüster (34). EKG'de ST-segment çökmesi, geçici ST segment yükselmesi (<20 dk) veya T dalga değişiklikleri görülebilir. Kararsız angina veya ST-segment yükselmesiz Mİ'li hastalarda ölüm veya reinfarktüs riski ilk 30 gün içinde yaklaşık %10'dur. ST-segment yükselmesi olmayan AKS'li hastaların yaklaşık % 35-50'sinde medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemik olaylar görülebilir (34–36).

Kararsız angina, kararlı angina ve Mİ arasında bulunan bir sendromu tanımlar. Göğüs ağrısı, EKG ve kalp enzimleri ile Mİ tanısının dışlanması temeline dayalı olarak konulan klinik bir tanıdır. Kararsız angina, 20 dakikadan uzun süren istirahat anginası, son iki ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anginası veya var olan stabil anginanın son zamanlarda şiddetinin artması şeklinde ortaya çıkabilir (13).

ST-segment yükselmesiz AKS hastalarında, troponin ve/veya kreatinin kinaz (CK)-MB gibi kardiyak enzim seviyelerine bakılarak kararsız angina ya da ST segment yükselmesi olmayan Mİ tanısı konur. ST segment yükselmesiz Mİ'de kararsız anginanın aksine oklüzyon süresi daha uzun ve kardiyak enzimler anlamlı olarak yüksektir. Hastaların büyük kısmında Q dalgası gelişmez. Ancak vakaların %2 ile %15'inde Q dalgası gelişebilir (1,37). Kardiyak troponin T veya troponin I

daha duyarlı ve spesifik miyokardiyal nekroz göstergeleridir. AKS düşünülen hastalarda az miktarda nekroz normal veya normalin üst sınırlarında saptanan CK veya CK-MB değerleri ile saptanamamaktadır. CK-MB artışı olmaksızın kardiyak troponinlerde artış gözlenmesi ‘minimal miyokardiyal hasar’ olarak adlandırılmıştır. Bu kavram klinik olarak önemlidir, çünkü klinik sonuç ve tedavi seçiminde pratik öneme sahiptir (13).

Braunwald ve arkadaşları tarafından, faydalı olduğu klinik olarak kanıtlanmış kararsız angina sınıflandırması geliştirilmiştir (38,39). Bu sınıflandırma, semptomların şiddetine, kararsız anginanın ortaya çıktığı klinik durumlara ve tedavi esasına dayanır. Troponin seviyelerini içerecek şekilde güncelleştirilmiştir (40).

Tablo 1. Kararsız angina’da Braunwald Sınıflandırması (38–41).

1. Şiddetine göre

- a) Sınıf I: Yeni başlayan şiddetli angina veya akselere angina, istirahat ağrısı yok
- b) Sınıf II: Son 1 ay içinde istirahat anginası var, ancak son 48 saat içinde ağrı yok
- c) Sınıf III: Son 48 saat içinde olan istirahat halinde angina

2. Klinik duruma göre

- a) A (Sekonder angina): Miyokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar mevcut
- b) B (Primer angina): Miyokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar yok
- c) C (Postinfarkt anjina): Akut Mİ sonrası 24 saat ile 2 hafta içinde gelişen angina

3. Tedavi yoğunluğuna göre

- a) Kronik kararlı angina için tedavi almayan veya minimal tedavi alanlarda görülen angina
- b) Kronik kararlı angina için standart tedavi alırken oluşan angina
- c) İntravenöz nitrat dahil maksimal anti-isemik tedaviye rağmen ağrısı olanlar

4. EKG değişikliklerine göre

Ağrı sırasında geçici ST-T değişikliği olanlar ve olmayanlar.

5. Troponin değerlerine göre ölüm/infarktüs riski tahmini

Braunwald sınıflamasına göre Klas III B sınıfında olan hastalarda;

- a) Troponin negatif ise 24 saat içinde <math><1\%</math>, 30 gün içinde <math><2\%</math>, 6 ay içinde <math><5\%</math>
 - b) Troponin pozitif ise 24 saat içinde %5, 30 gün içinde %15–20, 6 ay içinde %25 ölüm/infarktüs riski vardır.
-

2.2.3. Elektrokardiyogram

İstirahatte çekilen EKG, AKS'dan şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde önemlidir. Hastanın semptomatik olduğunda alınan EKG'nin, semptomlar gerilediğinde veya kaybolduğunda tekrarlanarak kıyaslanması önemlidir. ST segment ve T dalga değişiklikleri en güvenilir EKG göstergeleridir (42,43). İki veya daha fazla komşu derivasyonda 1 mm ve üzeri ST segment depresyonu ve R dalgasının dominant olduğu derivasyonlarda 1 mm'den daha fazla T dalga negatifliği klinik olarak güçlü şekilde AKS'u düşündürür (13). Amerikan kılavuzuna göre 0.5 mm ve üzeri ST depresyonu anlamlı kabul edilmektedir (44). Normal EKG, AKS olasılığını ortadan kaldırmaz. Bazı çalışmalarda, göğüs ağrısıyla başvuran ve acil servisten taburcu edilen normal EKG'li hastaların %5'inde kararsız angina veya Mİ geliştiği gösterilmiştir (45,46). Geçici ST segment yükselmesi AKS'larda, özellikle Prinzmetal anginada görülebilir (13).

2.2.4. Miyokardiyal Hasarın Biyokimyasal Belirteçleri

Miyokard infarktüsü tanısı, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji'nin (ACC) son ortak raporuna göre, biyokimyasal belirteçlerden CK-MB ve/veya Troponin T veya I yüksekliğine ilaveten miyokardiyal iskemi ile uyumlu belirtilerin varlığı (özellikle angina pectoris) ile konabilir (1).

Miyosit hasarı oluştuğunda, membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller intersisyuma, daha sonra da mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler (47).

2.2.4.1. Miyogloblin

Miyogloblin, kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı miyokard hücrelerinden hızla salınır ve süratle böbrekten atılır. Miyokard hasarını takiben en hızlı yükselen belirteçtir (30. dakika ile 2 saat). Miyogloblin 12–18 saat süreyle serumda kalabilir. Kalbe özgü değildir, iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğundan, akut Mİ tanısında sınırlı rolü vardır. Akut Mİ sırasında hızla yükselmesi dolayısıyla, infarktüsün erken tanısında ve reinfarktüste hala önemini korumaktadır (48-50).

2.2.4.3. Kreatin Kinaz

Kreatin kinaz'ın, B ve M zincirlerinden oluşan üç izoenzimi vardır: CK-MM, CK-MB, CK-BB. İskelet kasları, baskın olarak MM formu içermekle beraber %1-2

oranında MB formunu da içerir. CK-MB, akut Mİ sonrası yaklaşık 2 ile 4. saatte salınmaya başlar, 24. saatte pik yapar ve 36-72 saat sonra normale döner. CK-MB molekülünde iki izoformu vardır. Bazı çalışmalarda, CK-MB₁ (serum tipi)/CK-MB₂ (doku tipi) oranının, erken tanıda etkinliği gösterilmiştir. CK-MB₂'nin 1 IU/L'den büyük olması veya CKMB₂/CK-MB₁>1.5 olması Mİ teşhisinde duyarlılığı arttırmıştır (51,52). Maraton koşucularında, kronik miyopatilerde, kronik renal yetersizlikte ve hipotiroidizmde CK-MB yüksek tespit edilebilir. CKMB/total CK aktivitesinin %5'den fazla olması yükselmiş CK-MB'nin miyokardiyal kaynaklı olduğunu gösterir.

2.2.4.4. Kardiyak Troponinler

Troponinler, iskelet ve kalp kasında aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponinlerin üç alt grubu vardır: Troponin I, troponin T ve troponin C (52). Kardiyak troponinler, miyosit içinde iki havuzda bulunurlar. Sitozolde serbest olarak bulunan troponinler, miyokard hasarını izleyen dönemde salınırlar. Sitozolde bulunan troponinler total troponinlerin %3-5'ini oluşturur. Bu yüzden erken dönemde plazmaya geçen troponin miktarı da azdır. Oysa kontraktıl yapıya yapışık durumda bulunan troponinler, daha fazladır ve çok daha yavaş olarak plazmaya bırakılırlar. Bu ikinci havuz nedeniyle, miyosit hasarından sonra troponin düzeyleri uzun süre yüksek kalır (53).

Kardiyak troponin T (Tn T) miyokard hasarını izleyen 3 ile 12. saatte, troponin I (Tn I) ise 6 ile 12. saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24. saatte ulaşır. Tn I yaklaşık 10 gün, Tn T 14 gün kadar yüksek kalabilir (53,54).

Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) risk sınıflamasına göre, ST yükselmesiz AKS hastalarında, kardiyak Tn T'nin 0.01-0.1 ng/ml arasında olması prognostik açıdan orta derecede riski, 0.1 ng/ml'nin üzerinde olması ise yüksek riski gösterir. Kardiyak Tn I için ise 0.1-1.5 ng/ml orta, 1.5 ng/ml'nin üstü, yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılır (44). Kardiyak troponinler, koroner arter hastalığı dışı bazı durumlarda da yükselebilirler (55, Tablo 2).

Tablo 2. Troponinin koroner arter hastalığı dışında yükseldiği durumlar

Miyokardit	Kalp cerrahisi
Perikardit	Kardiyoversiyon
Kardiyomyopatiler	Sepsis
Konjestif kalp yetmezliği (Kompanse olsa bile)	Rabdomiyolizis
Pulmoner emboli	Göğüs travması

Kararsız angina pektorisli hastaların yaklaşık %30'unda kardiyak troponinlerin yükseldiği görülmüştür. Genellikle ilk ölçümü yüksek olan hastaların prognozu daha kötü olmakla birlikte, 4–8 ve 12 saat sonra tekrarlanan troponin ölçümlerinde de yükselme olması prognozu olumsuz etkiler (56).

2.2.5. Risk Değerlendirmesi

ST yükselmesiz AKS hastalarında ölüm, Mİ veya tekrarlayan koroner olayları önlemek ve prognozu iyileştirmek için risk belirlenmesi önemlidir. Uygun tedavi seçimi de bu risk değerlendirmesine dayanmaktadır (13,44, Tablo 3 ve 4).

AKS'lerde risk belirleme ile ilgili ilk çalışma 1973 yılında Gazes tarafından yapılmıştır (57). Kararsız angina için Braunwald sınıflaması yaygın kullanılmaktadır. Braunwald sınıflandırmasının prognoz belirlemede yararı kanıtlanmıştır (39–41,58).

Akut koroner sendromlarda risk belirlemede kullanılan iki temel kılavuz vardır. ACC/AHA kılavuzunda hastalar; düşük, orta ve yüksek risk, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kılavuzuna göre ise düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır. Bu kılavuzların risk sınıflaması Tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir (13,59).

2.2.5.1. Risk Faktörleri

AKS'de ileri yaş ve erkek cinsiyet, kötü prognozla ilişkilidir. Şiddetli veya uzun süren angina ve geçirilmiş Mİ öyküsü sonraki koroner olay gelişme riskini arttırır. Sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği öyküsü, diyabetes mellitus, hipertansiyon prognozu kötüleştirir (13). İstirahatte angina varlığı, medikal tedaviye yanıt, prognoz bakımından önemli bilgiler sağlamaktadır (18,60).

2.2.5.2. Elektrokardiyogram

ST-segment çökmesi gözlenen hastalar, izole T dalga negatifliği bulunan hastalara kıyasla, kardiyak olay gelişme açısından daha yüksek risk altındadırlar.

Benzer olarak, T dalga negatifliği olan hastalar, normal EKG'si bulunan hastalara kıyasla daha yüksek risk taşırlar (61,62). TIMI (Miyokard İnfarktüsünde Tromboliz)-III çalışmasında 0.5 mm'den fazla ST segment değişikliği gözlenen hastalarda, sadece T dalga değişikliği olan veya EKG değişikliği olmayan hastalara göre Mİ ve ölüm riski iki kat artmıştır (39).

2.2.5.3. Miyosit Hasarı Göstergeleri

Kardiyak troponin düzeyi artmış hastalar, artış olmayanlara göre kısa ve uzun dönemde daha fazla iskemik klinik olaylara maruz kalırlar (63–65). Kardiyak troponinlerde artış, ölüm ve reinfarktüs riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (66). Çalışmalarda, troponin artışı olan hastaların düşük molekül ağırlıklı heparin ve glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleriyle tedavi veya invaziv yaklaşımdan daha fazla yarar gördükleri gösterilmiştir (67,68).

2.2.5.4. İnflamasyon Belirteçleri

FRISC (Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease) çalışmasında, artmış fibrinojen düzeyi, hem kısa hem de uzun dönem ölüm ve/veya Mİ riski ile ilişkili bulunmuştur (69).

Bazı çalışmalarda, C-reaktif protein (CRP) artışı ile uzun dönem mortalite arasında ilişki tespit edilmiştir (69–72).

Bir çalışmaya göre interlökin-6 (İL-6) düzeyi yüksek hastalar hem invaziv girişimden, hem de uzun süreli antitrombotik tedaviden daha çok fayda görmüşlerdir (73).

2.2.4.5. Tromboz Belirteçleri

Bazı çalışmalarda trombin üretiminin artması ile kararsız anginanın istenmeyen sonuçları arasında ilişki tespit edilmiştir (74,75). Ernofsson M ve ark., düşük molekül ağırlıklı heparin ile trombin aktivitesinin baskılandığını böylece kararsız anginalı hastalarda istenmeyen kardiyak olayların azaldığını bildirmişlerdir (74). Ardissino ve ark., kararsız anginalı hastaların takibinde istenmeyen kardiyak olaylar (ölüm ve Mİ) ile trombin aktivitesinin bir göstergesi olan fibrinopeptid A düzeyi arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (75). Kararsız anginada, ileride koroner olay gelişimi, azalmış fibrinolitik aktivite ile ilişkili bulunmuştur. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeyinde artışın, Mİ sonrası sağ kalanlarda yeni koroner olay gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (76).

Tablo 3. ACC/AHA kılavuzuna göre kararsız anginada kısa sürede ölümcül olmayan Mİ ve ölüm gelişimi açısından risk sınıflaması.

	Yüksek Risk	Orta Risk	Düşük Risk
	En az birinin varlığı	Yüksek risk bulgusu olmadan en az birinin varlığı	Yüksek ve orta risk olmadan en az birinin varlığı
Öykü	Son 48 saatte iskemik semptomların artması	Geçirilmiş Mİ, serebrovasküler olay, periferik damar hastalığı, aspirin kullanılması	
Ağrı Özelliği	Uzayan, istirahatte geçmeyen ağrı (20 dk üzeri)	Uzamış, geçmiş istirahat ağrısı, nitrat veya dinlenmeye yanıt veriyor	Son 2 haftada başlamış Sınıf 3–4 angina
Klinik	Akciğer ödemi, yeni/artan mitral yetmezlik, S3, raller, hipotansiyon, bradikardi, taşikardi, 75 yaş üstü	70 yaş üstü	
EKG	İstirahat anginası ile birlikte 0.5 mm üstü geçici ST-segment değişikliği, yeni dal bloğu, sürekli ventriküler taşikardi	2 mm üstü T dalga negatifliği patolojik Q dalgası	Ağrı sırasında normal veya değişmeyen EKG
Kardiyak Enzimler	Tn T veya I 0.1 ng/ml üstünde	Tn T veya I hafif artmış 0.1–0.01 ng/ml	

Tablo 4. Avrupa Kardiyoloji Derneği Kılavuzuna göre AKS’de kısa sürede Mİ ve ölüm gelişimi açısından risk sınıflaması

Yüksek Risk	Düşük Risk
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tekrarlayan iskemi (ya rekürren göğüs ağrısı ya da dinamik ST segment değişikliği olan hastalar (özellikle ST segment çökmesi veya geçici ST segment yükselmesi) 2. Erken post-infarktüs kararsız anjinası olanlar 3. Artmış troponin düzeyleri olanlar 4. Gözlem döneminde hemodinamik bozukluk 5. Major aritmisi olanlar (tekrarlayıcı ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon) 6. Diyabetes mellitusu bulunan hastalar 7. ST segment değişikliğinin değerlendirilmesini engelleyici bir EKG örneği gösterenler. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gözlem dönemi boyunca göğüs ağrısı tekrarlamayan hastalar 2. ST segment çökmesi veya yükselmesi bulunmayan ancak negatif T dalgaları olan veya normal EKG’si olan hastalar 3. Troponin veya diğer biyokimyasal miyokardiyal nekroz belirteçleri ilk ve tekrarlanan (6-12 saat içinde) ölçümlerde negatif bulunan hastalar.

2.3. Hemostaz

Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Hemostaz mekanizmasının üç önemli komponenti vardır; vasküler yapılar, koagülasyon sistemi ve trombositler, fibrinolitik sistem.

2.3.1.Vasküler Sistemin Rolü

Küçük bir damar kesisini takiben, kanama, öncelikle vazokonstriksiyonla kontrol edilir. Bunu trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin perivasküler ve intravasküler aktivasyonu izler (77).

Dolaşımdaki trombositler normal endotele yapışmazlar. Bu hem trombositlerin hem de endotelin negatif yüklü olması ve karşılıklı birbirini itmesi ile ilgili olabilir. Hasarlı endotel hücreleri, yüzeysel negatif elektrik yüklerini kaybederler. Endotelin salgıladığı bazı maddeler, trombositlerin endotele yapışmasını önlerler. Prostoglandin I₂ (PGI₂) ve nitrik oksit (NO) güçlü vazodilatördürler. Aynı zamanda trombosit fonksiyonlarını inhibe ederler, anti-agregan özelliğe sahiptirler (77-79).

Prostoglandin I₂'nin güçlü anti-trombosit ve vazodilatör etkileri vardır. Damar duvarında PGI₂ biyosentezinin bozulması ile tromboz yada ateroskleroz arasında doğrudan bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (77).

Nitrik oksit, guanilat siklazın uyarılması yoluyla siklik guanozin monofosfatın (siklik GMP) oluşturulmasıyla düz kasları gevşetir. Aynı zamanda trombositlerin yapışmasını ve kümelenmesini önler (80).

Trombomodülin, serbest trombin içeren ve endotel reseptörü işlevi gören bir membran proteindir. Oluşan bileşikteki trombin, prokoagülan etkinliğini yitirir (81).

2.3.2.Trombositlerin Rolü

Normal koşullarda trombositler, kanda serbestçe dolaşırlar ve endotele yapışmazlar. Subendotelial bağ dokusu, kollajen ve fibronektin ve Von Willebrand faktörü gibi trombositlerle kolayca etkileşebilen yapışkan proteinleri içerir (82,83). Endotel hasarı ile subendotelial doku açığa çıkar. Böylece trombositlerin yapışabilecekleri bir ortam oluşmuş olur. Trombosit yapışması, trombosit tıkaçı oluşumundaki ilk ve en önemli basamaktır (77).

Trombositler endotele yapıştıktan sonra yassı yuvarlak biçimlerini yitirirler, uzamış yalancı ayaklar oluştururlar ve hasarlı yüzeyin üzerine yayılırlar. Yüzeye yapışan, şekil değiştiren trombositler kısa sürede aktive olurlar ve granüllerinde depolanmış olan bazı maddeler salınır. Salınan maddeler arasında adenozin difosfat (ADP), serotonin, tromboksan A₂ (TxA₂), β-tromboglobulin ve trombosit büyüme faktörü sayılabilir (84,85).

Bu maddelerden özellikle ADP ve TXA₂ trombositlerin birbirine bağlanmasını uyarır ve kümelenme (agregasyon) meydana gelir. Bu süreç, hasar yerindeki hemostatik tıkaçın boyutunu büyütür, dolaşımdaki yeni trombositlerin eklenmesini sağlayarak, başlangıçtaki trombosit katmanını bir kümeye dönüştürür. Trombosit yüzeyinde bulunan glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) reseptörleri kümelenme süreci sırasında değişikliğe uğrayarak plazma fibrinojeni ve fibronektin ile etkileşir. Böylece, fibrin ağlarıyla birlikte daha sıkı bir küme oluştururlar (86,87).

Trombosit reaksiyonu ile oluşan pıhtınının güçlendirilmesi ve kararlı hale gelmesi için fibrin şarttır. Fibrin oluşumu için pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu gerekmektedir.

2.3.3. Pıhtılaşma

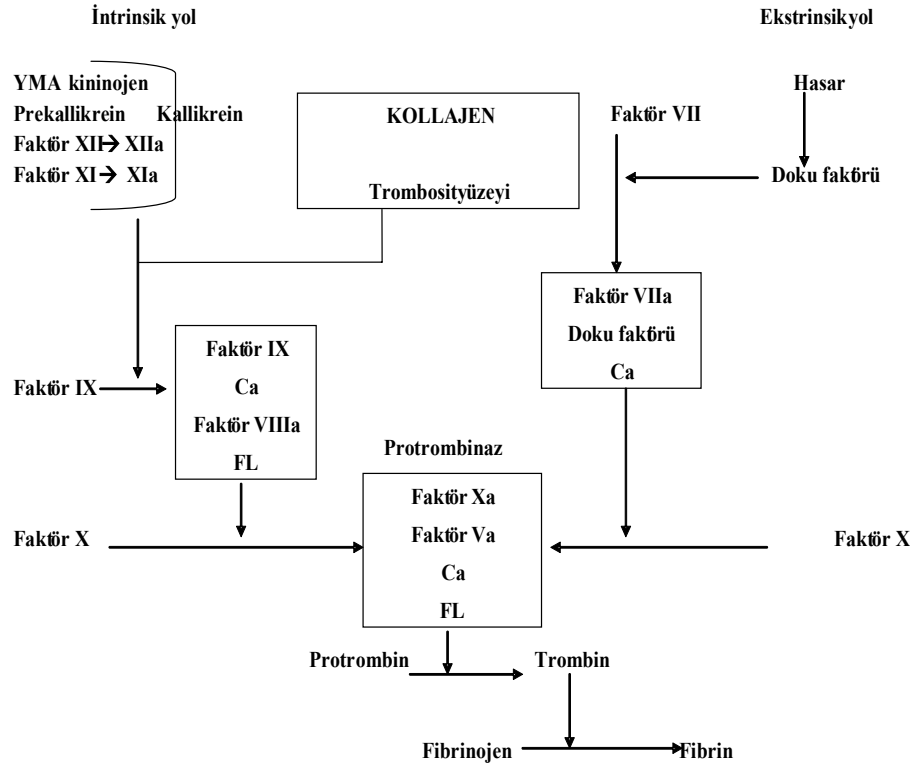
Trombosit tıkaçının oluşumu ile eş zamanlı olarak plazma pıhtılaşma sistemi de aktive olur. Pıhtılaşma sisteminde, birbirlerinin aktivasyonu yada inhibisyonunu kontrol eden çok sayıda protein görev alır. Geleneksel pıhtılaşma basamakları Şekil 2'de gösterildiği gibi iki yola ayrılır; ekstrensek ve intrinsek sistem. Tüm faktörler normal koşullarda inaktiftir. Aktifleştikleri zaman faktör XII, faktör XI, faktör IX faktör X ve protrombin proteolitik enzim özelliği kazanırken faktör VIII ve faktör V bu proteoliz reaksiyonlarından bazılarını katalize eden kofaktöre dönüşür. Ekstrensek yol, doku faktörünün salınmasıyla başlar. Hemostazı başlatmada ağırlıklı mekanizmanın ekstrensek yol olduğu düşünülmektedir (88–90). Bu iki yolağın sonunda faktör X aktive olur ve trombin oluşmasını sağlar (91).

Arteriyel trombozda, trombin merkezi bir rol oynar. Pıhtı oluşumunda ortak son yolda fibrinojeni fibrine dönüştürür, trombosit agregasyonu için güçlü bir uyarandır ve faktör XIII'ü aktive ederek fibrin pıhtısının çapraz bağlanmasını, stabilizasyonunu sağlar (92). Trombinin trombojenik süreçte oynadığı roller şöyle özetlenebilir; trombosit aktivasyonu, fibrinojenden fibrin oluşumu, Faktör V, VIII,

XI ve XIII aktivasyonu ve Faktör XIII fibrinle çapraz bağ oluşturur ve onu stabilize eder.

2.3.3.1 Pıhtılaşma Sisteminin İntrensek Yolu

İntrensek yola katılan faktörlerin hepsi dolaşımında inaktif olarak mevcuttur. Bu yol, faktör XII'nin endotel yüzeyinde, doku bütünlüğü bozulmuş bölgeye temasıyla aktivasyon başlar. Bu aktivasyonda prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı (YMA) kininojenler önemli rol oynar, ve Faktör XII aktif serin proteaz formu olan Faktör XIIa'ya dönüşür (93). Faktör XIIa, zimojen faktör XI'in serin proteazına etki ederek faktör XIa'yı aktifleştirir. Faktör XIa'da faktör IX'un faktör IXa'ya dönüşmesini sağlar. İntrensik yolda, son basamak Faktör IXa tarafından plazma faktör X'un Faktör Xa'ya çevrilmesidir. Bu basamakta kofaktör olarak Faktör VIIIa'ya ihtiyaç vardır (77). Koagülasyonun esas olarak intrinsik yolla oluşmadığı düşünülür. Faktör XII, prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği olan hastalarda kanama eğilimi gözlenmez. Bu nedenle hemostazın başlamasında intrinsik yolun rolünün daha az olduğu düşünülmektedir (94).

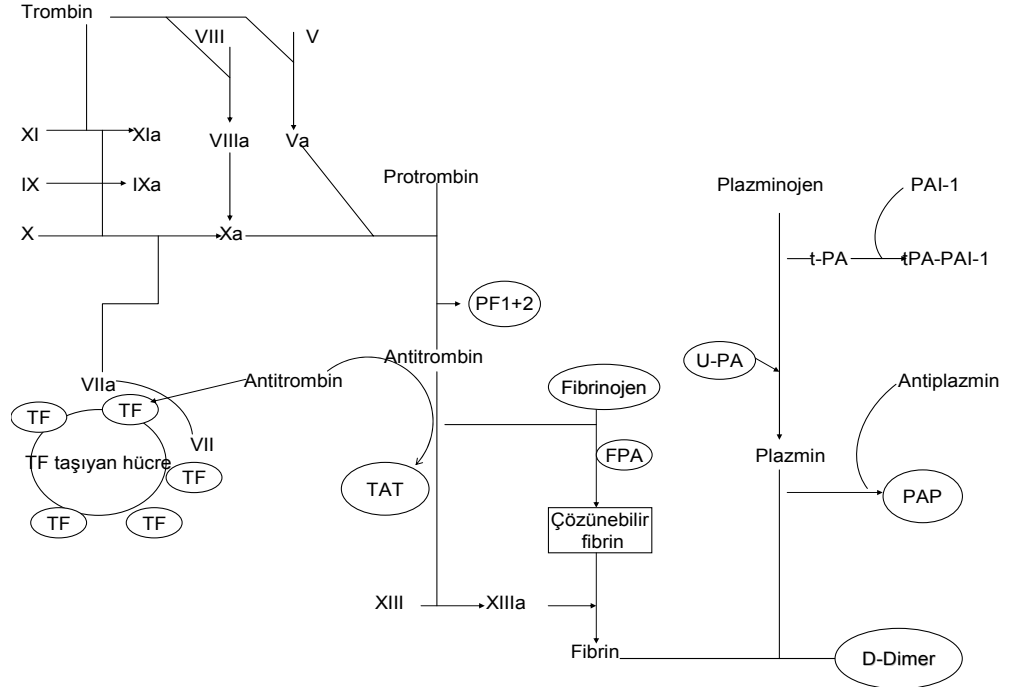


Şekil 2. Koagülasyon kaskadı intrinsik veya ekstrinsik yolakla başlatılır. İntrinsik yolda negatif yüklü yüzeyler kontak aktivasyonu başlatır. Ekstrinsik yolda, doku tromboplastinin fosfolipit bölümü faktör X’u aktive etmek için faktör VIIa ile birlikte işlev görür. Faktör Xa’dan sonra her iki yolak ortak bir yolda birleşir (77) (Ca; Kalsiyum, FL; fosfolipit, YMA; yüksek molekül ağırlıklı).

2.3.3.2. Ekstremsik (Doku Faktörü) Yolu

Koagülasyonun başlamasında esas rolün ekstrinsik yola ait olduğu düşünülmektedir. Hasara yanıt olarak aktive olmuş endotel hücreleri ve dolaşan kan hücrelerinden integral membran proteini olan doku faktörü salgınır (95). Alternatif olarak, damar hasarı sırasında subendotelial tabakada bulunan doku faktörünün de açığa çıktığı düşünülmektedir. Normalde serin proteaz faktör VIIa kanda serbest olarak az oranda bulunur ve enzimatik aktivitesi zayıftır (96). Doku faktörü serbest faktör VIIa’yı bağlayarak koagülasyonu başlatır. Doku faktörü-faktör VIIa kompleksi çift moleküllu enzim gibi etki ederek Faktör VII’den faktör VIIa oluşumunu katalizleyerek daha fazla doku faktörü-faktör VIIa oluşumunu sağlar

(97). Faktör Xa ve trombin de faktör VII aktivasyonunu arttırmaları. Ekstrinsik yolda son basamak faktör X aktivasyonudur (faktör Xa).



Şekil 3. Doku faktörünün uyardığı trombogenez ve fibrinoliz: Faktör Xa aktive olduğunda, protrombinden protrombin fragmanı 1+2 (F1+2) salınır. Antitrombin, trombin tarafından inaktive olunca trombin antitrombin kompleksi (TAT) oluşur (98).

Doku faktörü antijeni ve doku faktörü aktivitesi, AKS hastalarının plaklarında, kararlı anginası olan hastaların plaklarına göre daha yüksek bulunmuştur (99). Kararsız anginalı hastalarda, trombus alanlarında, doku faktörü ile makrofaj arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir. Plakta bulunan okside LDL, IL-1, tümör nekroz faktör, monosit kemotaktik protein (MCP)-1 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), makrofajları fonksiyonel doku faktörü taşımak üzere uyarabilir (100,101). Tüm bu gözlemler, doku faktörünün kararsız angina önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

2.3.3.3. Ortak Yol

Doku faktörü-faktör VIIa kompleksi veya kofaktör olarak VIIIa'nın rol aldığı faktör IXa'nın katkısı ile oluşan Faktör X; ortak yolu başlatarak, inaktif plazma zimojeni olan protrombini bir proteaz olan trombine dönüştürür. Bu reaksiyon için vazgeçilmez kofaktör Faktör Va'dır. Trombinin birçok fonksiyonu vardır. Ortak

yolda, en önemli rolü, çözülmüş fibrinojeni çözülmeleyen fibrine dönüştürmektir (102). Trombin aynı zamanda fibrin stabilize edici faktör XIII'ü aktif faktör XIIIa'ya dönüştürerek fibrin pıhtısının stabil olmasını sağlar (103).

2.3.3.4. Pıhtılaşma Sisteminin Doğal İnhibitörleri

Dolaşımda kontrolsüz fibrin oluşumu bazı mekanizmalarla engellenir. Trombosit aktivasyonu, damar yaralanması veya rüptüre olmuş aterosklerotik plakların bulunduğu bölgelerle sınırlıdır. Koagülasyon kaskadının çeşitli basamaklarında pıhtılaşma sürecini inhibe eden proteinler bulunmaktadır. Bu inhibitör proteinlerden dördü özellikle önemlidir. Bunlar, antitrombin III, protein C, doku faktörü yol inhibitörü ve trombomodulindir.

Antitrombin (Antitrombin III), trombinin, intrinsik ve ortak yolun en önemli plazma proteaz inhibitörüdür. Tek zincirli glikoprotein yapısında olup esas olarak karaciğerden sentezlenir (104). Antitrombin III reaktif merkezleri (Arginin 393 ve Serin 394) aracılığı ile enzim arasında bir kompleks oluşturarak trombin ve diğer aktive olmuş pıhtılaşma faktörlerini inaktive ederler. Bu inaktivasyon komplekslerinin oluşma hızı, ortamda heparin olması ile artar. Bu olay, heparinin en önemli antikoagülasyon mekanizmasıdır (105).

Protein C, karaciğerde sentez edilen bir diğer plazma glikoproteinidir. Trombin tarafından ağır zincirinde yüklü olan Arginin 169-Lösin 170 ayrıldığı zaman antikoagülan etki gösterir (106). Trombine bağlı olarak protein C aktivasyonu fizyolojik olarak trombomodulin üzerinden olur (107).

Trombomodülin, insan beyni dışında tüm endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Trombin vasküler bir boşlukta üretilirse trombin fazlası trombomodüline bağlanır. Trombomodülinin üç etkinliği vardır: (1) trombosit, faktör V ve fibrinojenin trombin tarafından başlatılan etkinleştirilmesini inhibe eder; (2) trombomodülin-trombin kompleksini oluşturduktan sonra protein C aktivasyonunu hızlandırır; (3) trombinin antitrombin III tarafından inhibisyonunu güçlendirir. Böylece, trombomodülin trombinin substrat özgülüğünü değiştirir; pıhtılaşma öncülü etkinlik durdurulur ve aynı zamanda antikoagülan etkinliği büyük ölçüde artar (77). Özetle, trombomodülin serbest trombin içeren ve endotel reseptörü işlevi gören bir membran proteinidir. Oluşan bileşikteki trombin, prokoagülan etkinliğini yitirir (81). Trombomodulin hem trombinin bağlayıp dolaşımdan uzaklaştırır, hem de

Protein C aktivasyonunu destekleyerek pıhtılaşma sistiminin inhibisyonunda rol oynar. Aktif protein C, faktör VIIa ve faktör Va'yı inaktive eder. Bu reaksiyonda da protein S rol oynar (105). Protein C ve S eksikliğinde pıhtılaşmaya eğilim artar (108).

Doku faktör yolu inhibitörü, doku faktörüne bağlı ekstrinsik pıhtılaşma yolunu düzenler (109). Damar yolundan verilen heparinin doku faktör yolu inhibitörü düzeyini 2–4 kat arttırdığı bilinmektedir (110).

2.3.4. Fibrinolitik Sistem

Fibrinolitik sistem, vasküler lümeninde açıklığın korunması amacıyla fibrin fazlasının ortadan kaldırır. Fibrin yıkımı anlamına gelen fibrinolizi sağlayan madde plazminojendir. Anormal veya bozuk işlevsiz plazminojeni olan hastalarda venöz tromboemboli sıklığı artar. Benzer olarak, transgenik farelerde PAI-1'in artışı sonucu venöz tromboembolizm riski artar (77).

2.3.4.1. Fibrinolitik Sistem Bileşenleri

Plazminin inaktif öncüsü plazminojendir. Plazminojen, 791 amino asitten oluşan tek zincirli bir glikoproteindir (111). Başlıca iki aktivatör tarafından proteolitik bir enzim olan plazmine dönüştürülür. Bunlar, doku tipi plazminojen aktivatörü (Tissue-type plasminogen activator; t-PA) ve ürokinazdır. İnsanlarda, dolaşımdaki asıl plazminojen etkinleştiricisi t-PA'dır (77). Fibrin, yalnız t-PA ve plazminojeni bağlamakla kalmaz, aynı zamanda t-PA'nın plazminojene afinitesini de artırır. Bu nedenle, fibrin, hem t-PA'nın hem de plazminojenin etkileşimini artırıyor gibi gözükmektedir (11,112).

Doku tipi plazminojen aktivatörü endotel hücrelerinde yapılır. Fibrin yıkımı, damarda kan akımının engellenmesine yanıt olarak salgılanan t-PA düzeyine bağlıdır. Egzersiz, epinefrin, iskemi, staz gibi uyaranlarla salınan t-PA, plazminojenle birlikte fibrine bağlanır. Fibrine bağlı t-PA, plazminojeni plazmine çevirir, plazmin de fibrini parçalar. T-PA endotel hücrelerinden ilk salındığında 68.000 dalton ağırlığında ve tek zincirli iken, plazmin varlığında, proteolitik etkili çift zincirli proteine dönüşür. Plazmadaki yarılanma ömrü dakikalarla ölçülecek kadar kısadır (113).

Ürokinaz, daha az aktif olan proürokinazdan elde edilir. Proürokinazın ürokinaza aktivasyonunda plazmin rol oynar. Ürokinaz plazminojeni plazmine çevirir (113).

2.3.4.2. Fibrinolitik Sistemin Endojen İnhibitörleri

Fibrin yıkımının sorumlu bölge dışına yayılmasının önlenmesi de önemlidir. Bunu plazminojen aktivatör inhibitörleri sağlar. Major inhibitör, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, (PAI-1)'dir. Trombositlerdeki α -granüllerde depolanıp salgılanan PAI-1, 45-50.000 dalton ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir. PAI-1, t-PA ve ürokinazla 1:1 kovalen bağlı kompleks oluştururlar. Bu kompleks içinde t-PA ve ürokinaz aktivitelerini kaybeder. Böylece fibrinolizin kontrolsüz devam etmesi engellenmiş olur. Bu kompleksler karaciğerde hızla katabolize edilir. Bu sayede, fibrinoliz nanometre düzeyindeki küçük mesafelerde lokalize edilir. Normal plazmada bulunmayan başka plazminojen aktivatör inhibitörleri de vardır, PAI-2 plasentada, PAI-3 idrarda bulunur (113).

Tromboz nedeni ile arter duvarında PAI-1'in salgılanmasının artması fibrinoliz ve tromboz arasındaki bölgesel dengeyi tromboz yönüne çevirir (114).

Plazmin, α -2-antiplazmin tarafından inhibe edilir. α -2-antiplazmin karaciğerden sentezlenir, 70.000 dalton molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Plazminle hızla kompleks oluşturur. Plazminin fibrine bağlanmasını engelleyerek fibrinolizi sınırlandırır. Plazmada bulunan bir diğer antiplazmin ise α -2-makroglobulindir (113).

2.3.4.3. Fibrinoliz Patofizyolojisi

Venöz tromboembolizm, obezite, sepsis, koroner arter hastalığı ve akut Mİ gibi çeşitli hastalık durumlarında, artan PAI-1 etkinliğinin fibrinolitik kapasiteyi azalttığı bildirilmiştir (115,116).

Plazma PAI-1 düzeyinin yüksek olması, koroner arter hastalığı bulunan hastaların hemostatik sistemlerindeki başlıca patolojidir. Arter duvarındaki aterosklerotik lezyonlarda da PAI-1 düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Böylece, hem sistemik hem de lokal olarak artan PAI-1 konsantrasyonu aterosklerotik hastalığın gelişiminde rol oynayabilir (77).

Miyokard infarktüsü ya da kararsız angina hastalarında plazma, PAI-1 düzeyinin yüksek olduğu vaka-kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Geçirilmiş Mİ'ı

olan genç erkek hastalar 3 yıl takip edilmiş, yüksek PAI-1 düzeyine bağlı yetersiz fibrinoliz ile Mİ yinelemesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise kararlı anginalı hastaların bazal t-PA düzeyi ile Mİ arasında ilişki bulunurken PAI-1 ile benzer ilişki bulunmamıştır (117,118). Diğer bir çalışmada da koroner arter hastalığı bulunanlarda plazma PAI-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (119).

2.3.5. Fibrinojen

Disülfit bağları ile bağlı üç çift peptit zinciri içeren bir glikoproteindir. Zincirler, A α , B β ve γ olarak adlandırılırlar. Normalde bu zincirler plazmada heterojen olarak bulunurlar. Fonksiyonel farklılıkları yoktur. Fibrinojenden trombin etkisi ile fibrinopeptid A (FPA) ve fibrinopeptid B (FPB) çıkınca α , β ve γ zincirler içeren fibrin monomerleri oluşur (77). Trombin, kalsiyum varlığında faktör XIII'ü etkinleştirir. Aktif faktör XIII ile fibrinler arası ağlar oluşur ve fibrin pıhtısı stabilize olur (120).

Yüksek plazma fibrinojeni, prospektif bazı çalışmalarda koroner arter hastalığı için bir risk faktörü kabul edilmiştir (121,122). Her ne kadar, yüksek plazma fibrinojenine, yaş, sigara, hipertansiyon ve obezite gibi diğer risk faktörleriyle birlikte rastlansa da, fibrinojenin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Heart Study) çalışmasında, 2116 erkek 6 yıl izlenmiştir. Ortalama plazma fibrinojen düzeyi, koroner olay geçirmiş grupta, koroner olay geçirmemiş gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (2.88 g/L'ye 2.63 g/L). Plazma fibrinojen düzeyi 2.77 g/L'nin üstünde olan altgrupta, plazma fibrinojen düzeyi 2.36 g/L'nin altında olan altgruba göre koroner olay sıklığı 2.4 kez daha yüksek gözlenmiştir (123). İskoçya'da yapılan yaklaşık 10.000 kişinin 8 yıllık izlendiği başka bir çalışmada fibrinojenin her iki cinste ölümcül olan ve olmayan koroner kalp hastalığı ve herhangi bir nedene bağlı ölümün güçlü bir prediktörü olduğu bildirilmiştir (124). TEKHARF çalışmasında da fibrinojenin, başta sigara olmak üzere, diğer risk faktörleri ile ilişki gösterdiği saptanmıştır (125). Hoffmeister ve ark., yaptığı çalışmada kararsız anginalı hastalarda fibrinojen düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, kararsız anginalı hastalarda, fibrinojen düzeyi ile

koroner stenoz kompleksinin ACC/AHA'ya göre morfolojik derecelendirmesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (126).

2.3.6. D-Dimer

D-dimer, çapraz bağlı fibrinin yıkımının spesifik göstergesidir (127,128). Koagülasyon aktivitesini gösteren önemli bir laboratuvar belirteçidir (129). Plazma fibrinojeninin %2-3'ü plazmada fibrine yıkıldığı için sağlıklı bireylerde de küçük miktarlarda tespit edilebilir. Yarı ömrü yaklaşık 8 saattir. Plazmadan temizlenmesi retiküloendotelial sistem ve üriner sistem ile olur. D-dimer seviyesi, fibrinin oluştuğu ve yıkıldığı her durumda artar (130). Plazma D-dimer seviyesi protrombotik durumu gösterir. Aynı zamanda, tromboembolik riskin göstergesi olabilir (130). Venöz tromboembolide, D-dimer seviyelerinin kontrol grubuna göre yaklaşık 8 kat arttığı gösterilmiştir (131). Fraser ve ark., derin venöz trombozu ile takip edilen hastalarda direkt trombüs görüntülemesi (MRI) ile D-dimer seviyesi, trombüs hacmi ve yüzey alanı ile korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (132). Hayashi ve ark., sol atrial trombüs varlığında artmış D-dimer seviyelerinin trombüs hacmi ile ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir (133). Trombotik bir olaydan sonra, D-dimer seviyesi 15–20 gün içinde normal düzeye döner (134).

D-dimer seviyesi sağlıklı bireylerde de artabilir (130). AKS, periferik damar hastalıkları, pulmoner emboli, derin ven trombozu, akut inme, gebelik, konjestif kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği gibi fibrinin oluşumu ve yıkılmasını arttıran her durumda D-dimer seviyeleri yükselir (130,135).

Kararsız anginalı hastalarda, D-dimer konsantrasyonlarının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (76,136). Bir çalışmada, akut Mİ ve kararsız angina hastaları hastaneye yatıştan sonra angina olmasına göre iki gruba ayrılmışlar, birinci gün D-dimer düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmezken onuncu gündeki D-dimer değerleri anginası olan grup lehine artmıştır (136).

2.3.7. Trombin-Antitrombin III Kompleks

Trombin, antitrombin tarafından inaktive olunca trombin-antitrombin kompleksi (TAT) oluşur (Şekil 2). TAT ölçümü ile ayrıntılı trombin monitörizasyonu sağlanmış olur. TAT ölçümü, trombin aktivitesini göstermede yararlı bir gösterge olarak kullanılabilir (136).

Yüksek TAT seviyesinin, kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ'lı hastalarda prognostik değer sahip olup olmadığı konusunda veriler çelişkilidir (126,137–140). Bir çalışmada trombolitik tedavi verilen akut Mİ'lı hastalar izlenmiş. Takipte komplikasyon gelişen hastaların TAT düzeyleri, komplikasyon gelişmeyen hastaların TAT düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (138). Başka bir çalışmada, akut ST yükselmeli Mİ ve kararsız angina hastalarının hastaneye yatışlarından sonra tekrarlayan angina atakları varlığına göre iki gruba ayrılmışlar. İlk gündeki TAT düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmezken onuncu gündeki TAT değerleri tekrarlayan angina atakları olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (136).

Oldgren ve ark., ST yükselmesiz AKS'li hastalarda, pıhtılaşma aktivitesini gösteren göstergeler ile kardiyak olay arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Otuz günlük takipte bazal TAT düzeyine kıyasla antikoagülan tedavi başlangıcının 6. saatinde TAT seviyesi gerileyen grupta daha az kardiyak olay (ölüm, Mİ, refrakter angina) geliştiğini bildirmişlerdir (139).

Hoffmeister ve ark.'nın çalışmasında, 31 kararsız anginalı hastanın, TAT düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (7.6 ± 1.9 ng/ml'ye 4.0 ± 0.5 ng/ml) bulunmuştur. Ancak, TAT düzeyi ile koroner lezyon morfolojisi arasında ilişki gösterilememiştir (126). Başka bir çalışmada da TAT seviyesi kararsız anginalı hastalarda, kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur. Oysa kararlı angina ile kontrol grubunun TAT seviyeleri benzer bulunmuştur (140).

2.3.8. Protrombin Fragman 1+2

Pıhtılaşma kaskadında, trombin, fibrinojenin fibrine dönüşmesinde anahtar rol oynar. Aktif faktör X, protrombinin trombin ve protrombin fragman 1+2'ye (PF 1+2) dönüşmesini sağlar (Şekil 3). Bu nedenle, PF 1+2, trombin düzeyini yansıtan belirteç olarak kullanılabilir (141). Birçok çalışmada PF 1+2 ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmuştur (142–144). Fakat ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities), Northwick Park Heart Study, Caerphilly gibi kohort çalışmalarında, koroner arter hastalığı ile PF 1+2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (145–148).

Trombolitik tedavi uygulanan akut Mİ'lı hastaların alındığı bir çalışmada, istenmeyen kardiyak olay gelişme riski ile PF 1+2 düzeyleri arasında anlamlı ilişki

saptanmıştır (136). Bir diğer çalışmada, kararsız anjinalı hastalar ile ST-segment yükselmeli akut Mİ hastalarında PF 1+2 düzeyleri 6 ay boyunca yüksek seyretmiştir. Fakat hastaların takibinde PF 1+2 düzeyleri ile kardiyak olay arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (149).

ST segment yükselmesiz AKS hastalarının hem bazal hem de antikoagülan tedavi başlangıcından 6 saat sonra PF 1+2 düzeyleri ölçülmüştür. Altıncı saatteki PF 1+2 düzeyleri, bazal değerlere göre azalma gösteren hastalarda daha az kardiyak olay (ölüm, Mİ, refrakter angina) geliştiği gösterilmiştir (138). Derhasching ve ark., acile servise başvuran AKS düşünülen hastalarda yaptıkları bir çalışmada, PF 1+2 düzeylerine göre hastaları dört çeyrek gruba ayırmışlardır. En yüksek PF 1+2 düzeyine sahip çeyrekte hastaların %95'inde KAH, %60'ında AKS, % 3'ünde nonkardiyak göğüs ağrısı tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre KAH, kararsız angina, ST segment yükselmesiz Mİ ve ST segment yükselmeli Mİ hastalarında PF 1+2 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (150).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirilmiştir. Hastalar çalışmaya dahil olduklarını sözlü olarak kabul etmişlerdir.

3.2. Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Şevket Demirel Kalp Merkezi Acil Servisi'ne göğüs ağrısıyla başvurup ST yükselmesiz AKS tanısı ile yatırılan 95 ardışık hasta çalışmaya alındı.

İstirahat sırasında uzamış göğüs ağrısı olan (>20 dakika), yeni başlamış (30 gün içinde) ciddi anginası (Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflamasına (CCS) göre Sınıf III) olan, veya progressif anginası (önceden en az CCS III angina özelliklerine sahip kararlı anginası olup son zamanlarda kararsız hale gelen) olan, EKG'de persistan ST yüksekliği olmayan hastalar çalışmaya alındı. Miyokard hasarını göstermek veya dışlamak için hastalardan başvuru ve başvurudan sonraki 6–12 saat içinde ve herhangi bir şiddetli göğüs ağrısı atağını takiben kan örnekleri alındı ve ölçümler yapıldı. Tn T ve CK-MB yüksekliği ST yükselmesiz Mİ olarak değerlendirildi. Tn T yüksekliğine CK-MB yüksekliği eşlik etmiyorsa bu hastalar yüksek riskli karasız angina olarak değerlendirildi. CK-MB üst sınırının iki katından fazla artış ve CK-MB düzeylerinde seri artış olması CK-MB yüksekliği kabul edildi. Ayrıca herhangi iki değer arasında %25'den fazla değişiklik en az 4 saat ara ile alınan her iki değer arasında CK-MB aktivitesinde %50'den fazla artış olması da CK-MB yüksekliği olarak değerlendirildi. Kardiyak biyokimyasal belirteçlerde yükselme tespit edilmeyen hastalar ise karasız angina olarak kabul edildi.

Klinik duruma göre hastalara ilk 72 saat içinde koroner anjiyografi yapıldı. Koroner arterleri normal olarak değerlendirilen 7 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Anjiyografik olarak, duvar hareket anormalliği ve/veya lezyonun morfolojik özelliğine göre, AKS tablosundan sorumlu olduğu düşünülen koroner arter sorumlu arter olarak belirlendi. Bu arterdeki %50 ve üzeri çap daralması kritik darlık olarak

kabul edildi. Buna göre hastalar, kritik darlığı olan (n=53, 39 erkek) ve olmayan (n=35, 22 erkek) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Major travmaya maruz kalmış olan hastalar
2. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar,
3. Hemodiyaliz hastaları,
4. Son iki ay içinde kan veya taze donmuş plazma verilmiş hastalar,
5. Yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar,
6. Karaciğer yetmezliği olanlar,
7. Son bir ay içinde Mİ geçirenler,
8. Serebrovasküler olay öyküsü olanlar,
9. Son 3 ayda koroner arter by-pass greft operasyonu geçirmiş olanlar,
10. Son 6 ayda perkütan koroner girişim yapılmış olanlar,
11. Sepsis veya bakteriyemi gelişmiş olanlar,
12. Koagülasyon sistemini etkileyen ilaç kullananlar,
13. Aktif derin ven trombozu olanlar.

3.3. Çalışmanın Dizaynı

Çalışmaya alınma özelliklerini taşıyan 95 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kilosu, kullanmakta oldukları ilaçları kaydedildi. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, tütün içiciliği gibi aterosklerotik risk faktörleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Kronik kalp yetmezliği, Mİ, koroner revaskülerizasyon, derin ven trombozu, serebrovasküler olay, kan veya kan ürünleri transfüzyonu öyküsü olup olmadığı soruldu.

Kadın hastalara menapozda olup olmadıkları, menapoza girmişler ise kaç yaşında girdikleri soruldu. Kadın hastaların, menapoza 40 yaş altında girmeleri erken menapoz olarak değerlendirildi.

Hastaların kilogram cinsinden vücut ağırlıkları, metre cinsinden boyları ölçülerek kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), kg cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi. Dünya Sağlık Örgütü ve uluslararası kılavuz komitelerince kabul edilen sınır değerlere göre VKİ ≥ 30 kg/m² olan olgular obez kabul edildi (151).

Hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Hastaların transtorasik ekokardiografi (TTE) incelemesi “Vingmed System Five” ekokardiografi cihazı ile (GE Vingmed Ultrasound) 2.5 MHz ‘lik prob kullanılarak yapıldı. Bu inceleme sırasında hastalar sol yanına yatırıldılar. Çap ölçümleri M-mod ekokardiyografiyle, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) Simpson yöntemiyle ölçüldü.

Kan örneklerinin alınması ve hematolojik parametrelerin tayini

Hastaların kan örnekleri ilk başvuru sırasında “antecubital” venden alındı. Hemogram için, “sodium ethylene-diamine tetraacetic acid” (EDTA) içeren hemogram tüpüne, biyokimya ve kardiyak enzimler için biyokimya tüpüne, D-Dimer ve fibrinojen için sodyum sitrat içeren tüpe kan alındı ve hemen çalışıldı. TAT ve PF 1+2 için sodyum sitrat içeren tüpe 1/10 oranında kan alınarak, en az 1500 devirde en az 10 dakika santrifuj edildi. Plazma örnekleri mikro Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile çalışılmak üzere -80°’de saklandı. Çalışma tamamlandıktan sonra, Süleyman Demirel Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında plazma örneklerinden TAT ve PF 1+2 çalışıldı.

Rutin biyokimya ve CK, “Toshiba Aeroset” cihazı ile çalışıldı. Tn T ve CK-MB, “Roche Elecsys 2010” cihazı ile elektrokemiluminesans yöntemiyle (Elecsys ve CK-MB STAT Elecsys ticari kitleri) çalışıldı. Tn T için 0.03 ng/ml’ nin üstü troponin pozitifliği olarak tanımlandı. CK-MB için üst sınır 25 U/L idi. CK-MB üst sınırının iki katından fazla artış ve CK-MB düzeylerinde seri artış olması CK-MB yüksekliği olarak kabul edildi. Ayrıca herhangi iki değer arasında %25’den fazla değişiklik en az 4 saat ara ile alınan her iki değer arasında CK-MB aktivitesinde %50’den fazla artış olması da CK-MB yüksekliği olarak değerlendirildi.

D-Dimer ve fibrinojen ‘Dade Behring’ cihazı ile spektrofotometrik yöntem ile “D-Dimer Plus Dade Behring” ve “Multifibren-U” ticari kitleri ile kan alımından hemen sonra çalışıldı. Dimer için normal değerler 63–298 µg/dl, fibrinojen için 180–350 mg/dl idi. Trombin-antitrombin III kompleks ve protrombin fragman 1+2 seviyeleri sandviç “ELISA” yöntemiyle “AssayMax Human Thrombin-antithrombin (TAT) Complexes ELISA Kit, Enzygnost F 1+2 micro” ticari kitleri kullanılarak ölçüldü. Normal değerler; TAT için 1.2–5.0 ng/ml ve PF 1+2 için 0.4–1.5 nmol/L idi.

TAT kompleksi ölçümü, kit içindeki reaktifler prosedüre uygun oranlarda dilüe edildi ve kullanmadan önce oda ısısına gelmesi beklendi. TAT kompleks standardının örnek dilüsyon ile çözünmesi sağlandı ve her biri bir öncekinin 1/3'ü olacak şekilde seri dilüsyonla standartlar hazırlandı. Kuyucuklara standartlar ve plazma örneklerin herbirinden 50 µl pipetlendi ve oda ısısında 2 saat inkübe edildi. İki saat sonra her kuyucuğa 200 µl yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Yıkamanın ardından kuyucukların herbirine biyotinlenmiş TAT antikorundan 50 µl pipetlendi ve 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresi bitince tekrar 200 µl yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara “Streptavidin-Peroksidaz” konjugattan 50 µl pipetlendi ve 30 dakika inkübe edildi. Sonrasında 50 µl “Kromojen substrat” pipetlendi ve 10 dakika optimal mavi renk oluşumu beklendi. 10 dakika sonunda 50 µl “stop solüsyonu” eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Renk maviden sarıya döndü. Otomatik mikropate okuyucuda 450 nm dalga boyunda okutuldu. Standartların absorbansları ve konsantrasyonlarıyla “log-log” grafik çizildi ve bilinmeyenler bu grafikte mikropate okuyucuda hesaplandı.

PF 1+2 ölçümü, her kuyucuğa örnek tamponundan (PF 1+2) 50 µl pipetlendi. Sonra her kuyucuğa 50 µl standart ve plazma örnekleri pipetlendi. Takiben yapışkan folyo ile kapatılarak, 37°C deki su banyosunda 30 dakika inkübe edildi. Folyo çıkarıldı ve tüm kuyucuklar aspire edildi. Sonrasında seyreltilmiş yıkama solüsyonuyla tüm kuyucuklar iki kez 300 µl ile yıkandı ve aspire edildi. Kuyucukların herbirine 100 µl konjugat solüsyonu pipetlendi. Yeni bir yapışkan folyo ile kapatılıp 37°C ışık almayacak şekilde oda ısısında 15 dakika inkübe edildi. Folyo çıkarıldı ve 100 µl durdurma solüsyonu her kuyucuğa pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Bir saat içinde 492 nm dalga boyunda distile suya karşı fotometre ölçümü yapıldı. Standartlara uygun grafik çizilerek sonuçlar hesaplandı.

Çalışma hastaları, aspirin, klopidogrel, enoxaparin ve beta bloker tedavisi verildi. Kılavuzlara uygun olarak, gerektiğinde nitrat, statin ve Gp IIb/IIIa reseptör antagonisti de verildi. Klinik duruma göre hastalara ilk 72 saat içinde koroner anjiyografi yapıldı.

Koroner anjiyografi ve değerlendirme

Hastalara, koroner anjiyografi öncesi, işlem hakkında bilgi verildi. Koroner anjiyografi işlemi Shimadzu Digitex 2400 cihazı ile yapıldı. Koroner anjiyografi daha kolay uygulanması ve her üniteye kabul görmüş bir yöntem olduğundan ‘‘Judkins Yöntemi’’ ile yapıldı. Koroner anjiyografiye, femoral arter ponksiyonu ile femoral arterin uygun olmadığı durumlarda, brakial arter ponksiyonu ile başlandı. Sağ ve sol koroner arterlere eğimleri dolayısıyla avantajlı oldukları için koroner anjiyografi Standart 6 F Judkins sağ (kateterin kıvrık uç kısmı 30°) ve standart 6 F sol (kateterin kıvrık uç kısmı 180°) kateterler kullanılarak yapıldı. Sol ventrikülografi sağ ön oblik pozisyonda pigtail kateter ile yapıldı. Radyopak olarak ‘‘sodium ioxglate’’ (Iopamiro 370, Ultravisit 370) kullanıldı. Hasta başına ortalama olarak yaklaşık 100 ml opak madde kullanıldı. Sol koroner sistem için standart 4 farklı görüntü (sol ön oblik kranial, antero-posterior kranial, sağ ön oblik kranial ve kaudal) sağ koroner arter için 2 farklı görüntü (sol ve sağ ön oblik görüntüler) alınıp dijital hafızaya ve sine filme kaydedildi. Görüntüler iki kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Koroner anjiyografide normal koroner tespit edilen 7 hasta çalışmadan çıkarıldı. Anjiyografik olarak, koroner arterdeki %50 ve üzeri çap daralması kritik darlık kabul edildi. AKS tablosundan sorumlu olduğu düşünülen lezyona veya darlığa duvar hareket anormalliği ve/veya lezyonun morfolojik özelliklerine göre karar verildi. Sorumlu lezyonun morfolojik özellikleri; ekzantrik lezyon, trombüs varlığı, lümen içinde dolma defekti ve lezyonda yırtık gözlenmesidir (77).

Sorumlu koroner arterdeki, koroner akımın TIMI akım derecelendirilmesi iki farklı kardiyolog tarafından yapıldı.

TIMI akım derecesi şu şekilde sınıflandırıldı (152).

1. TIMI 0: Perfüzyon yok; tıkanıklığın distaline antegrad akım yok.
2. TIMI 1: Perfüzyon olmaksızın penetrasyon; kontrast madde tıkanıklığın distaline geçmekte fakat ardışık filmler süresince distal koroner yatağın opasifiye olması yetersizdir.
3. TIMI 2: Kısmi perfüzyon: kontrast madde tıkanıklığın distaline geçmekte ve distal koroner yatağı görünür hale getirmektedir. Fakat distal koroner yatağın görüntülenmesi ve/veya opağın temizlenmesi yavaştır.

4. TIMI 3: Tam perfüzyon; Tıkanıklığın distali, tıkanıklığın proksimalinden hemen sonra opasifiye olmakta ve opak madde hemen temizlenmektedir. Tromboliz sonrası TIMI-2 ve TIMI-3 akım izlenmesi başarılı reperfüzyon kriteri olarak değerlendirilmektedir (152). TIMI akımı değerlendirilmesi subjektif olup gözlemciler arasında farklılıklar izlenmektedir. Koroner kan akımı derecelendirmesinde “TIMI frame count” ise standardize edilmiş formu olup, objektif ve kantitatif değerlendirme olanağı sunmaktadır (152).

Solventrikülografide, sol ventrikül duvarları 8 segmente ayrılarak incelendi. Sistol sırasında sol ventrikül duvarının sol ventrikül merkezine doğru hareket etmesi normal duvar hareketi olarak kabul edildi. Sol ventrikül duvar hareketindeki segmenter azalma hipokinezi, sol ventrikül duvar hareketinin segmenter olarak olmayışı akinezi, sistolde ventrikül segmentinde o bölge duvarının diğer bölgelerin aksine doğru hareket etmesi diskinezi olarak tanımlandı. Buna göre, en az bir segmentte hipokinezi, akinezi ya da diskinezi saptanması sol ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu (DHB) olarak kabul edildi.

Anjiyografik olarak KAH yaygınlığı, kritik darlık gözlenen major arter sayısına göre değerlendirildi; tek damar tutulumu, iki veya üç damar hastalığı. Koroner arterde %50'nin altındaki darlıklar veya hiç darlık olmaması durumu non-kritik darlık saptanan hasta grubunu oluşturdu.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler % olarak ifade edildi. İki grup arasında, sürekli değişkenler “t test” veya “Mann-Whitney-U Testi” (Normal dağılım gözlenmediğinde), kategorik değişkenler ise “ki-kare testi” veya “Fischer Exact Test ile karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri

ST yükselmesiz AKS tanısı ile yatırılan 95 ardışık hasta çalışmaya alındı. Normal koroner tespit edilen 7 hasta çalışmadan çıkarıldı. Anjiyografide sorumlu lezyon kritikliğine göre hastalar, iki gruba ayrıldı: kritik darlığı olan ve olmayanlar. Çalışma grubunun klinik özellikleri Tablo 5’de gösterilmiştir. Kritik darlığı olan 53 hastanın 39’u erkek, yaş ortalaması 64 ± 9 yıl idi. Kritik darlık saptanmayan 35 hastanın 22’si erkek, yaş ortalaması 60 ± 11 yıl idi. Yaş, cinsiyet, DM, HT, HL, heredite ve tütün alışkanlığı gibi ateroskleroz risk faktörleri yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak, kritik lezyonu olan grup daha fazla obez (31 ± 8.6 ’ye 28 ± 5 , $p=0.066$) ve hiperlipidemik (%53’e %34, $p=0.087$) olma eğilimindeydi. Kritik lezyonu olan grupta ST yükselmesiz Mİ oranı anlamlı olarak daha yüksekti (%47, %14 $p=0.01$).

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri

	Sorumlu lezyon <%50 n=35	Sorumlu lezyon ≥%50 n=53	P değeri
Yaş ortalaması, yıl	60 ± 11	64 ± 9	0.148
Cinsiyet, E/K	22 / 13	39 / 14	0.286
DM	5 (%14)	15 (%28)	0.125
HT	26 (%74)	37 (%70)	0.649
HL	12 (%34)	28 (%53)	0.087
Heredite	8 (%23)	10 (%19)	0.650
Sigara kullanımı	16 (%46)	28 (%53)	0.513
VKİ (kg/m²)	28±5	31±8.6	0.066
ST-YMİ	5 (%14)	25 (%47)	0.01

DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, HL: hiperlipidemi, VKİ: Vücut kitle indeksi, ST-YMİ: ST yükselmesiz Mİ?

Kardiyak enzim seviyeleri: Kritik darlık saptanan grupta ST-segment yükselmesiz Mİ daha sıktı (Tablo 5). Kritik darlığı olan grubun ortalama zirve kardiyak enzim seviyeleri, kritik darlığı olmayan gruba göre daha yüksek tespit edildi (Tablo 6). Ancak istatistiksel anlamlılığa yalnız troponin T seviyelerinde ulaşıldı (0.36 ± 0.25 'ya 0.01 ± 0.01 ng/ml, $p=0.02$).

Tablo 6. Hasta gruplarının kardiyak enzim seviyeleri

	Sorumlu lezyon <%50 n=35	Sorumlu lezyon ≥%50 n=53	P değeri
CK (U/L)	142±45	186±68	0.190
CK-MB (U/L)	26±14	44±22	0.248
Tn T (ng/ml)	0.01±0.01	0.36±0.25	0.02

CK: Kreatin Kinaz, CK-MB: Kreatin Kinaz-MB, Tn T: Troponin T

Hematolojik belirteçler

D-dimer ve fibrinojen düzeyleri: Grupların D-dimer ve fibrinojen düzeyleri Tablo 7'da gösterilmiştir. Sorumlu lezyonu kritik olan grubun ortalama D-dimer seviyesi, kritik darlık saptanmaya grubununkinden daha yüksekti (338 ± 192 'ye 190 ± 170 µg/dl, $p<0.001$). D-Dimer düzeyi normalden yüksek olan hastaların oranı kritik darlığı olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (%42'ye %17, $p=0.01$). Her iki grubun ortalama fibrinojen düzeyleri normalden yüksekti. Ancak, fibrinojen düzeyleri iki grupta benzer bulundu (423 ± 152 'ye 396 ± 148 mg/dl, $p=0.32$). Fibrinojen düzeyi normalden yüksek olan hastaların oranı da her iki grupta benzer bulundu.

Tablo 7. Hasta gruplarının D-dimer ve fibrinojen seviyeleri

	Sorumlu lezyon <%50 n=35	Sorumlu lezyon ≥%50 n=53	P değeri
D-Dimer (µg/dl)	190 ± 170	338 ± 192	<0.001
D-dimer >298 µg/dl, n	6 (%17)	22 (%42)	0.01
Fibrinojen (mg/dl)	423 ± 152	396 ± 148	0.32
Fibrinojen >350 mg/dl, n	23 (%66)	28 (%53)	0.2

TAT ve PF 1+2 seviyeleri: Grupların TAT ve PF 1+2 seviyeleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Kritik darlığı olan grubun plazma ortalama TAT düzeyi, kritik darlığı olmayan grubunkinden anlamlı olarak yüksekti (4.4 ± 2.0 ’a 1.2 ± 0.7 ng/ml, $p < 0.001$). Benzer olarak, kritik darlığı olan grubun, ortalama PF 1+2 düzeyinde kritik darlığı olmayan grubun düzeyinden daha yüksek bulundu (1.6 ± 0.6 ’ya 0.7 ± 0.3 nmol/L, $p < 0.001$).

Tablo 8. Hasta gruplarının TAT ve PF 1+2 seviyeleri

	Sorumlu lezyon <%50 n=35	Sorumlu lezyon ≥%50 n=53	P değeri
TAT (ng/ml)	1.2 ± 0.7	4.4 ± 2.0	<0.001
PF 1+2 (nmol/L)	0.7 ± 0.3	1.6 ± 0.6	<0.001

TAT: Trombin-antitrombin III kompleksi, PF 1+2: Protrombin fragman 1+2

Hematolojik parametreler ile KAH yaygınlığı ve TIMI akımı ilişkisi

Hematolojik parametreler ile KAH yaygınlığı arasındaki ilişki: Anjiyografik olarak 39 (%44) hastada tek damar, 49 (%56) hastada iki veya üç damar hastalığı saptandı. Çok damar hastalığı olan hastaların, TAT seviyesi tek damar hastalığı olan hastalarinkinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu (4.1 ± 2.5 ’e 1.8 ± 1.7 ng/ml, $p < 0.001$). Benzer olarak, PF 1+2 seviyeleri de çok damar hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu (1.5 ± 0.8 ’e 0.9 ± 0.3 nmol/L, $p < 0.001$). Yine D-dimer (278 ± 199 ’a 212 ± 180 µg/dl, $p=0.3$) ve fibrinojen (498 ± 234 ’e 411 ± 142 mg/dl, $p=0.1$)

seviyeleri de çok damar hastalarında yüksekti. Fakat bu yükseklik istatistiksel anlamlılığa erişmedi. Hematolojik parametreler ile hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki Tablo 9 da gösterildi.

Tablo 9. Hematolojik parametreler ile hasta yaygınlığı arasındaki ilişki

	Tek Damar Hastalığı (n=39)	Çok damar Damar Hastalığı (n=49)	P değeri
TAT (ng/ml)	1.8 ± 1.7	4.1 ± 2.5	<0.001
PF 1+2 (nmol/L)	0.9 ± 0.3	1.5 ± 0.8	<0.001
D-Dimer (µg/dl)	212 ± 180	278 ± 199	0.3
Fibrinojen (mg/dl)	411 ± 142	498 ± 234	0.1

TAT: Trombin-antitrombin III kompleks, PF 1+2:Protrombin fragman 1+2

Hematolojik parametreler ile sorumlu arter TIMI akımı arasındaki ilişki: Kırksekiz hastada TIMI akımı normal (TIMI 3) iken, diğer hastalarda TIMI 0, 1, 2 akım tespit edildi. TIMI-3 akımına sahip olan hastaların ortalama TAT düzeyleri daha düşük bulundu (2.22±2.1'e 4.2±2.5 ng/ml, p<0.001). Benzer şekilde TIMI akımı normal olan hastaların PF 1+2 ortalama seviyeleride anlamlı olarak düşük bulundu (0.7±0.2'ye 1.8±0.7 nmol/L, p=0.01). D-dimer (282±201'e 222±183 µg/dl, p=0.1) ve fibrinojen (538±82'ye 382±139 mg/dl, p=0.2) seviyeleri ile TIMI akımı arasında anlamlı fark görülmedi. Hematolojik parametreler ile TIMI altgrupları arasındaki ilişki Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Sorumlu lezyon kan akımı ile hematolojik parametreler

	TIMI -3 akım (n=48)	TIMI-0-2 akım (n=40)	P değeri
TAT (ng/ml)	2.2 ± 2.1	4.2 ± 2.5	<0.001
PF 1+2 (nmol/L)	0.7 ± 0.2	1.8 ± 0.7	0.01
D-Dimer (µg/dl)	222±183	282±201	0.1
Fibrinojen (mg/dl)	382±139	538±82	0.2

TAT: Trombin-antitrombin III kompleks, PF 1+2:Protrombin fragman 1+2

Hematolojik parametreler ile sol ventrikülografi fonksiyonu arasındaki ilişki:

Çalışmaya alınan hastaların 47'sinde sol ventrikülografide duvar hareket bozukluğu izlendi. Sorumlu lezyon kritik olmayan grupta, 10 hastada, kritik darlığı olan grupta 37 hastada duvar hareket bozukluğu izlendi (Tablo 11). Ekokardiyografik olarak, sorumlu lezyonu kritik olan grubun EF'si, kritik darlığı olmayan gruba kıyasla daha düşüktü (60±12 ye 49±13, p=0.001).

Tablo 11: Sorumlu lezyon kritikliği ile Ejeksiyon fraksiyonu ve duvar hareket bozukluğu arasındaki ilişki.

	Sorumlu lezyon <%50 n=35	Sorumlu lezyon ≥%50 n=53	P değeri
Ejeksiyon fraksiyonu	60± 12	49 ± 13	0.001
Duvar hareket bozukluğu (+)	10	37	<0,001

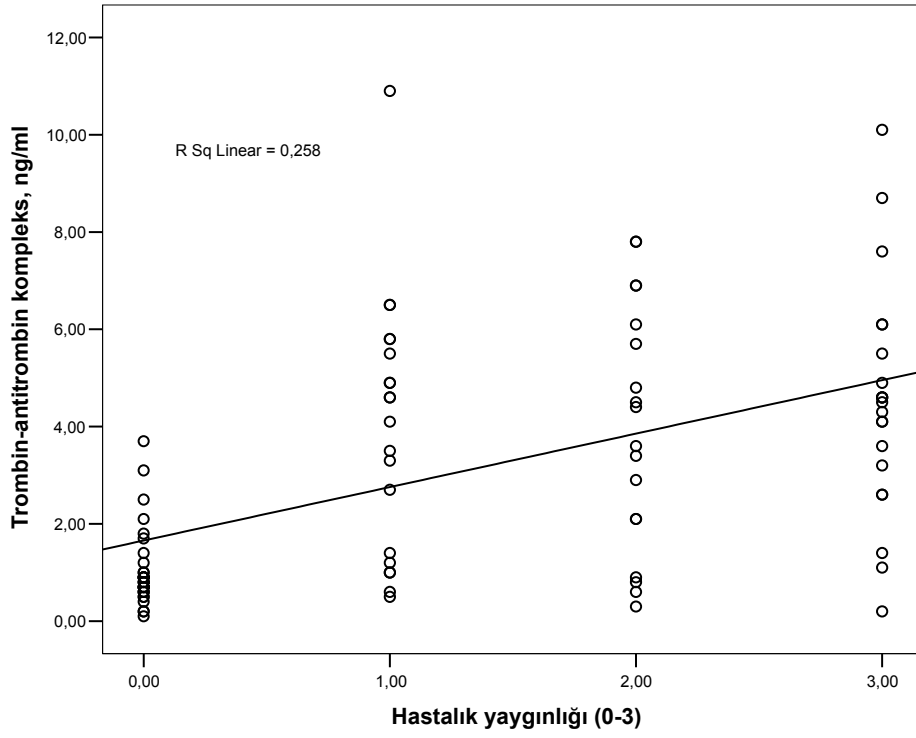
Alt-grup analizinde, duvar hareket bozukluğu olan hastaların TAT seviyeleri (3.9±2.7'ye 2.2±1.9 ng/ml, p=0.01) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. PF 1+2 seviyeleri de duvar hareket bozukluğu olanlarda yüksek olma eğilimideydi (1.5±0.4'e 0.9±0.4 nmol/L, p=0.06). D-dimer (260±210'a 236±172 µg/dl, p=0.5) ve fibrinojen (518±234'e 391±153 mg/dl, p=0.2) düzeyleride duvar hareket bozukluğu gözlenen hastalarda yüksekti. Fakat bu yükseklik istatistiksel anlamlılık taşııyordu (Tablo 12).

Tablo 12. Hematolojik parametreler ile duvar hareket bozukluğu arasındaki ilişki

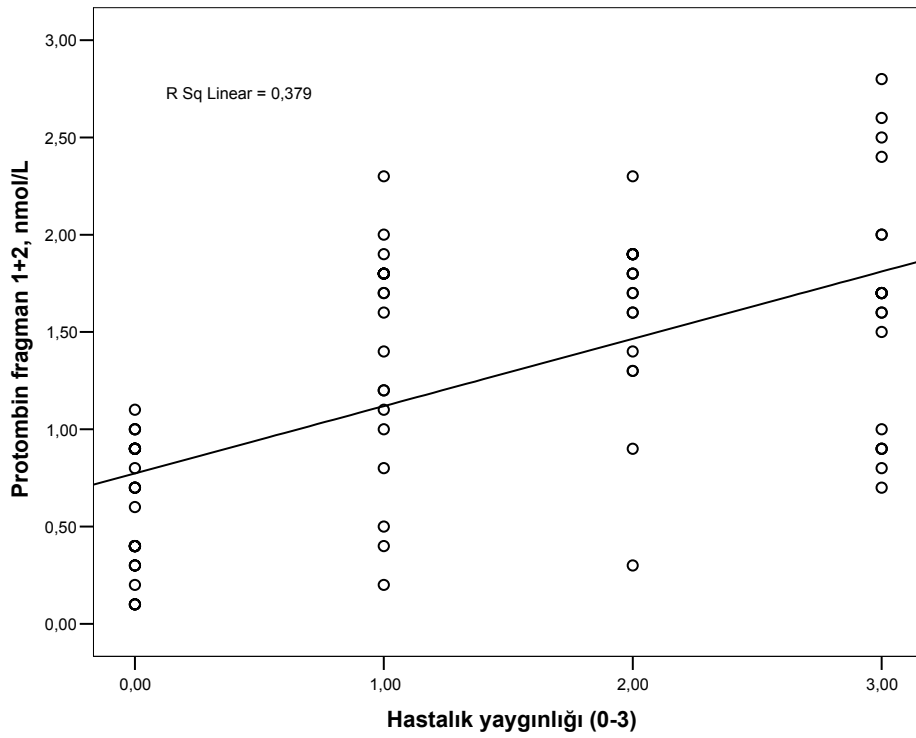
	Duvar hareket bozukluğu yok	Duvar hareket bozukluğu var	P değeri
TAT (ng/ml)	2.2 ± 1.9	3.9 ± 2.7	0.01
PF 1+2 (nmol/L)	0.9 ± 0.4	1.5 ± 0.4	0.06
D-Dimer (µg/dl)	236 ± 172	260 ± 210	0.5
Fibrinojen (mg/dl)	391 ± 153	518 ± 234	0.2

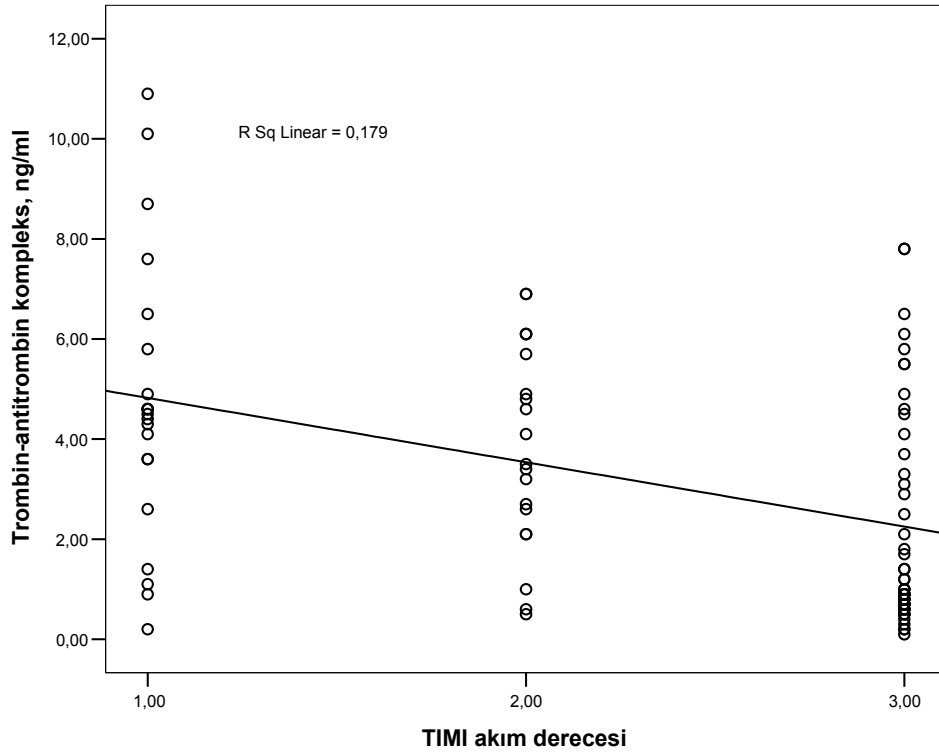
TAT: Trombin-antitrombin III kompleks, PF 1+2:Protrombin fragman 1+2

D-Dimer, fibrinojen, TAT ve PF 1+2 ile hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; TAT ve PF 1+2 düzeyleri ile anlamlı ilişki saptanırken, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri ile ilişki saptanmadı. TAT düzeyi ile hastalık yaygınlığı arasında pozitif, orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0.51$, $p<0.001$, Şekil 4). Benzer olarak PF 1+2 düzeyi ile hastalık yaygınlığı arasında da orta düzeyde pozitif anlamlı ilişki saptandı ($r=0.62$, $p<0.001$, Şekil 5). D-dimer ve fibrinojen düzeyi ile düzeyi ile TIMI akım derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, TAT ile TIMI akım derecesi arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=-0.42$, $p<0.001$, Şekil 6). Benzer şekilde PF 1+2 ile TIMI akım derecesi arasında da negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=-0.40$, $p<0.001$, Şekil 7).

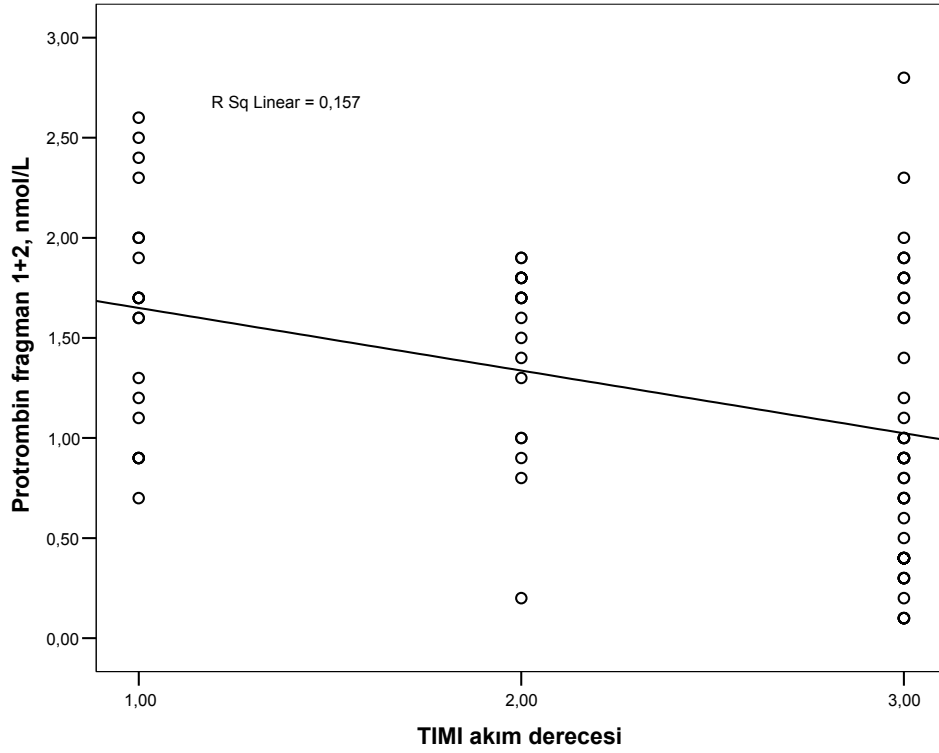


Şekil 4: Trombin-antitrombin III kompleksi ile hastalık yaygınlığı (kritik darlık gözlenen major arter sayısı) arasındaki ilişki ($r=0.51$).





Şekil 6: Trombin-antitrombin III kompleksi ile TIMI akım derecesi (TIMI 0–3) arasındaki ilişki ($r=-0.42$).



Şekil 7: Trombin-antitrombin III kompleksi ile TIMI akım derecesi (TIMI 0–3) arasındaki ilişki ($r=-0.42$).

5. TARTIŞMA

Akut miyokard iskemisi sonucu gelişen farklı klinik tabloların tümü AKS olarak tanımlanır. Bu klinik tabloları kararsız angina, ST segment yükselmesi olan ve olmayan Mİ oluşturur ve bunlar aynı fizyopatolojik süreci paylaşırlar (2). Ortak patofizyolojik olay, hassas aterosklerotik plağın yırtılması ve trombüs gelişmesidir (2). Koroner trombüslerin %75'i plak rüptürü ile oluşurken, kalan %25'inden plak erozyonu sorumludur (3). AKS'ye neden olan plakların, üçte ikisinde darlık %50'nin altındadır (2). Plak rüptürünü takiben farklı derecelerde trombüs gelişebilir. Yırtılan plağın içeriği, yırtık miktarı, lokal hemodinamik ve koagülasyon durumu, uygulanan tedavi, damarın trombüs tarafından tam veya kısmen tıkanmasında etkili olabilir (16–18). Böylece kararsız angina, ST-segment yükselmesi olan Mİ veya ST-segment yükselmesiz Mİ gelişebilir.

Sorumlu arterde kritik darlık saptanan grubun plazma D-dimer (338 ± 192 'ye 190 ± 170 $\mu\text{g/dl}$, $p<0.001$), TAT (4.4 ± 2.0 'a 1.2 ± 0.7 ng/ml , $p<0.001$), PF 1+2 (1.6 ± 0.6 'ya 0.7 ± 0.3 nmol/L) düzeyleri, kritik darlık saptanmayan grubunkinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak, fibrinojen düzeyleri benzerdi (423 ± 152 'ye 396 ± 148 mg/dl , $p=0.32$).

Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile oluşan trombüs büyüyerek koroner kan akımını azaltır ve hatta akımı tamamen durdurabilir. Öte yandan, fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile trombüs fibrinolizise uğrar ve koroner akım tekrar sağlanır (4).

Akut koroner sendrom patofizyolojisinde trombotik ve fibrinolitik sistemin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Prokoagülan aktivitede artış veya fibrinolitik sistemde bozukluk, trombüsün organizasyonunda veya tam tıkaçıcı hale gelmesinde önemli rolü olduğunu gösteren veriler mevcuttur (5–11).

Bilgimize göre ST yükselmesiz AKS hastalarında sorumlu lezyon kritikliği ile hematolojik parametrelerin direk değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Hiperkolesterolemi, hiperfibrinojenemi, bozulmuş fibrinoliz ve infeksiyon trombus oluşumuna katkıda bulunabilir (13). AKS'de trombüs, trombositler (beyaz) veya fibrinden zengin (kırmızı) olabilir. ST segment yükselmesiz AKS hastalarında

trombüs, trombositten zengindir. Koroner kan akımı, geçici olarak tamamen engellenebilir. İskeminin büyüklüğü ve süresine bağlı olarak, miyokard nekrozu gelişebilir (ST segment yükselmesiz Mİ ve minor miyokardiyal hasar-injüri) veya gelişmeyebilir (kararsız angina) (29). Çalışmamızda kritik darlığı olan ve olmayan hastalar arasında hiperkolesterolemi ve fibrinojen yönünden anlamlı fark gözlenmedi.

İki grup kardiyak enzimler açısından değerlendirildiğinde, kritik darlığı olan grupta, CK, CK-MB ve Tn T düzeyleri ve dolayısıyla ST-segment yükselmesiz Mİ ve yüksek riskli kararsız angina hasta oranı daha yüksek tespit edildi. Bu bulgu bu tür hastalarda daha ciddi miyokard iskemisi varlığını göstermektedir. Benzer olarak, kritik lezyona sahip grupta sol ventrikül fonksiyon bozukluğu daha belirgindi. EF daha düşük bulundu (60 ± 12 ye 49 ± 13 , $p=0.001$). Artmış troponin düzeyleri bulunan kararsız anginalı hastalarda, troponin artışı olmayanlara kıyasla daha kötü kısa ve uzun vadeli istenmeyen iskemik olaylar görülür (63–65). Sol ventrikül sistolik fonksiyonu iskemik kalp hastalığı olan hastalarda önemli bir prognostik değişkendir. İskemi sırasında sol ventrikül duvar segmentlerinde geçici lokalize hipokinezi veya diskinezi görülebilir, iskemisi gerilerken normal duvar hareketi gözlenebilir.

Bazı çalışmalarda trombin, üretiminin artması ile kararsız angina'ya bağlı istenmeyen iskemik olaylar arasında ilişki tespit edilmiştir (74,75). Bir çalışmada, kararsız angina'da, koroner olay gelişimi plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ile azalmış fibrinolitik aktivite ile ilişkili bulunmuştur. Plazma PAI-1 düzeyinde artışın, Mİ sonrasında sağ kalanlarda yeni koroner olay gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (76). Fibrinolitik aktivitede azalma ile tromboz eğilimi artmakta, dolayısıyla major kardiyak olay riski artmaktadır.

Plazma fibrinojen artışı, çalışmalara göre KAH için risk 'prediktörü' olarak kabul edilmiştir (121–124). PROCAM çalışmasında, ortalama plazma fibrinojen düzeyi, koroner olay geçirmiş grupta koroner olay geçirmemiş gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (123). İskoçya'da yapılan, yaklaşık 10.000 kişinin 8 yıllık izlendiği bir çalışmada, fibrinojenin her iki cinsten ölümüne olan ve olmayan koroner kalp hastalığı ve herhangi bir nedene bağlı ölümün güçlü bir prediktörü olduğu sonucuna varılmıştır (124). Çalışmamıza sağlıklı kontrol grubu alınmadı. Bu nedenle, sağlıklı kişiler ile AKS hastaları arasında fibrinojen düzeyleri

değerlendirilmedi. Çalışmamızda her iki grupta ST yükselmesiz AKS hastaları bulunmaktadır. Her iki grubun ortalama fibrinojen düzeyleri normalden yüksek bulundu. Ancak sorumlu lezyon kritikliği ile fibrinojen arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

Hoffmeister ve ark.'nın çalışmasında, kararsız anginalı hastalarda fibrinojen düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kararsız anginalı hastalarda, fibrinojen düzeyi ile sorumlu lezyonun ACC/AHA koroner arter lezyon sınıflandırması (tip A, B1, B2 ve C) ile anlamlı ilişki saptanmıştır (126). Koroner arterde daha kompleks (tip C) lezyon tespit edilen hastaların fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (126). Çalışmamızda sorumlu lezyon kritikliği ile fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızın alt-grup analizlerinde, fibrinojen düzeyleri ile hastalık yaygınlığı (tek-çok damar hastalığı) arasında ve sorumlu arter TIMI akım derecesi ve duvar hareket anormalliği arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Öte yandan başka bir çalışmada kararlı anginalı hastalarda kontrol grubuna göre fibrinojen düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (153).

D-dimer hem prokoagulan aktiviteyi hem de fibrinolitik aktiviteyi gösteren önemli bir laboratuvar belirteçidir (129). Plazma D-Dimer seviyesindeki artış protrombotik durumdaki artışın ve tromboembolik riskin göstergesi olabilir (130). Kruskal ve ark., kararsız anginalı hastalarda D-dimer konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir (76). Fraser ve ark., derin ven trombozu olan hastalarda direkt trombüs görüntüleme tekniğiyle, D-dimer seviyesindeki artış ile trombüs volümü ve yüzey alanının arttığını tespit etmişler (132). Hayashi ve ark., sol atrial trombüs varlığında, D-dimer seviyelerindeki yükselme ile trombüs hacminin büyüdüğünü göstermişlerdir (133). Çalışmamızda, kritik darlık saptanan grubun D-dimer düzeyi, kritik darlığı olmayan grubunkinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Alt-grup analizinde de, çok damar hastalarında D-dimer seviyeleri yüksek olma eğilimindeydi. Buna göre, D-dimer yüksekliği olanlarda, sorumlu arterdeki darlık ciddi olabilir ve KAH daha yaygın olabilir. Öte yandan, D-dimer düzeyi ile sorumlu arter TIMI akım derecesi arasında anlamlı ilişki saptamadık. Ancak, TIMI-3 akıma sahip hastaların D-dimer düzeyi düşük olma eğilimindeydi. Sol ventrikül disfonksiyonu ile D-dimer düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

TAT ölçümü trombin aktivitesini göstermede yararlı bir test olarak kullanılabilir (136). Yüksek TAT seviyesinin kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ'li hastalarda prognostik değeri gösterilememiştir (136). Hoffmeister ve ark., 31 kararsız anginalı hastanın, TAT seviyesini kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığa erişmesede yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada, TAT düzeyi ile ACC/AHA koroner lezyon morfolojisi sınıflaması arasında ilişki gösterilememiştir (126). Bununla birlikte başka bir çalışmada, kararsız anginalı hastalarda TAT seviyeleri kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur. Oysa kararlı angina ile kontrol grubunun TAT seviyeleri benzer bulunmuştur (140). Çalışmamızda, TAT seviyeleri kritik darlığı olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Altgrup analizinde, TAT seviyeleri ile hastalık yaygınlığı arasında anlamlı ilişki bulundu. Çok damar hastalığı olanlarda ortalama TAT seviyeleri tek damar hastalığı olanlardan daha yüksekti. Yine TAT seviyeleri ile sorumlu arter TIMI akım derecesi arasında anlamlı ilişki saptandı. TIMI-3 akımı olan alt-grupta TAT düzeyleri daha düşük bulundu. Duvar hareket anormalliği ile TAT seviyelerinde de anlamlı ilişki bulundu. Duvar hareket bozukluğu olanların TAT seviyesi daha yüksekti. Çalışmamıza göre, AKS hastalarında, TAT düzeyleri sorumlu lezyonun kritikliğini, yaygın damar tutulumunu, ciddi iskemiye (duvar hareket bozukluğu) gösterdiğinden yüksek riskli hastaları belirlemede yardımcı test olabilir.

Pıhtılaşma kaskadında, trombin, fibrinojenin fibrine dönüşmesinde anahtar rol oynar. Aktive olmuş Faktör X, protrombinin trombin ve PF 1+2'ye dönüşmesini sağlar. Bu nedenle PF 1+2, trombin düzeyini yansıtan bir test olarak kullanılabilir (141). Birçok çalışmada, PF 1+2 ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmuştur (142-144). Trombolitik tedavi uygulanan akut Mİ'li hastaların takip edildiği bir çalışmada, istenmeyen kardiyak olay gelişme olasılığı ile PF 1+2 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (136). Diğer bir çalışmada, kararsız anginalı ve ST yükselmeli akut Mİ hastalarında, PF 1+2 düzeyleri 6 ay boyunca yüksek seyretmiştir. Fakat PF 1+2 düzeyleri ile kardiyak olay riski arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (149). Derhasching ve ark., AKS düşünülen hastalarda yaptıkları bir çalışmada, PF 1+2 düzeylerine göre hastaları dört çeyrek gruba ayırmışlardır. PF 1+2 düzeyi, en yüksek çeyrekte bulunan hastaların %95'inde KAH, %60'ında AKS, %3'ünde kalp dışı göğüs ağrısı tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre, KAH,

kararsız angina, ST yükselmesi olan ve olmayan Mİ hastalarında PF 1+2 düzeyleri daha yüksek bulunmuş (150). Çalışmamızda, PF 1+2 için kan örnekleri hasta acile başvurduğunda alındı ve sorumlu lezyon kritikliği ile PF 1+2 arasındaki ilişki araştırıldı. PF 1+2 düzeyi, kritik darlığı olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Altgrup analizinde, PF 1+2 düzeyi ile çok damar hastalığı sorumlu arter TIMI akım derecesi arasında anlamlı ilişki saptandı. Çok damar hastalığı olanlarda PF 1+2 yüksek iken TIMI-3 akımı olanlarda düşük bulundu. Duvar hareket bozukluğu olanların PF 1+2 seviyesi yüksek olma eğilimindeydi. Çalışmamıza göre, AKS hastalarında, TAT düzeyi gibi PF 1+2 ölçümü de sorumlu lezyonun kritikliğini, yaygın damar tutulumunu, duvar hareket bozukluğunu ve dolayısıyla yüksek riskli hastaları belirlemede yardımcı olabilir.

Sonuç: Çalışmamızda, ST-segment yüksekliği olmayan AKS hastalarında plazma D-Dimer, TAT ve PF 1+2 seviyeleri ile sorumlu koroner arterdeki darlık ciddiyeti arasında anlamlı ilişki saptandı. Benzer ilişki fibrinojen düzeyleri arasında gösterilemedi. Sorumlu arterde kan akımı normal olanlarda TAT, PF 1+2 ve D-dimer seviyeleri düşük bulundu. Yine duvar hareket bozukluğu gözlenmeyen hastalarda TAT ve PF 1+2 seviyeleri düşük bulundu. Kritik darlığı olan grupta Tn T seviyeleri anlamlı olarak yüksekti. Bu bulgular bu tür hastalarda miyokardiyal iskeminin daha ciddi ve yaygın olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla yüksek riskli ST-segment yükselmesiz AKS hastalarını belirlemede, plazma D-dimer, TAT ve PF 1+2 ölçümü faydalı olabilir. Bu tür hastalar daha yoğun medikal tedaviye ve erken girişimsel tedaviye ihtiyaç duyarlar.

ÖZET

ST Yükselmesiz Akut Koroner Sendrom Hastalarında Trombotik ve Fibrinolitik Parametrelerin Sorumlu Lezyon Kritikliği İle İlişkisi

Kararsız angina, ST-segment yükselmesi olan ve olmayan miyokard infarktüsü (Mİ) ortak fizyopatolojik süreci paylaşırlar ve AKS olarak tanımlanırlar. AKS’de patofizyolojik olay, hassas aterosklerotik plağın yırtılması ve trombüs gelişmesidir. AKS’ye neden olan plakların, üçte ikisinde darlık %50’nin altındadır.

Akut koroner sendrom patofizyolojisinde trombotik ve fibrinolitik sistem önemli role sahiptir. Prokoagülan aktivitede artış veya fibrinolitik sistemde bozukluk, trombüs organizasyonuna veya tam tıkaçıcı hale gelmesine katkıda bulunur.

Bu çalışmada, ST-segment yükselmesi olmayan AKS hastalarında, koroner anjiyografide tespit edilen sorumlu lezyon kritikliği ile trombotik ve fibrinolitik parametreler arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Acil servisine göğüs ağrısıyla başvurup ST yükselmesiz AKS tanısı ile yatırılan 95 ardışık hasta çalışmaya alındı. Klinik duruma göre hastalara ilk 72 saat içinde koroner anjiyografi yapıldı. Normal koroner tespit edilen 7 hasta çalışmadan dışlandı. Anjiyografik olarak, AKS tablosundan sorumlu olduğu düşünülen koroner arterdeki %50 ve üzeri çap daralması kritik darlık olarak tanımlandı. Buna göre hastalar, kritik darlığı olan (n=53, 39 erkek) ve olmayan (n=35, 22 erkek) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Plazma D-dimer ve fibrinojen düzeyleri spektrofotometrik yöntemle, trombin anti-trombin III kompleks (TAT) ve protrombin fragman 1+2 (PF 1+2) seviyeleri sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Sorumlu arterde kritik darlık saptanan grubun plazma D-dimer (338 ± 192 'ye 190 ± 170 $\mu\text{g/dl}$, $p<0.001$), TAT (4.4 ± 2.0 'a 1.2 ± 0.7 ng/ml , $p<0.001$), PF 1+2 (1.6 ± 0.6 'ya 0.7 ± 0.3 nmol/L) düzeyleri, kritik darlık saptanmayan grubunkinden anlamlı olarak yüksekti. Ancak, fibrinojen düzeyleri benzerdi (423 ± 152 'ye 396 ± 148 mg/dl , $p=0.32$). Alt-grup analizde hastalık yaygınlığı ile D-dimer ve fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. TAT ($r=0.51$, $p<0.001$) ve PF 1+2 ($r=0.62$, $p<0.001$) düzeyleri ile hastalık yaygınlığı arasında orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı. Benzer olarak TIMI akımı ile TAT ($r=-0.42$, $p<0.001$) ve PF 1+2 ($r=-0.40$, $p<0.001$) düzeyleri arasında orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı.

Acil servise akut göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda, D-Dimer, TAT ve PF 1+2 seviyeleri yüksek riskli hastaları belirlemede ve sorumlu arterdeki darlığın kritikliğini tahmin etmede yardımcı olabilir. Bu tür hastalar daha yoğun medikal tedavi ve erken invaziv girişimden fayda görebilirler.

Anahtar sözcükler: Akut koroner sendrom, sorumlu lezyon, Trombin antitrombin III kompleks, protrombin fragman 1+2.

SUMMARY

Relation of Trombotic and Fibrinolytic Parameters with Criticals of Responsible

Lesion in Patient with Acute Coronary Syndromes without ST Elevation

Unstable angina and myocardial infarction (MI) with or without ST segment elevation are defined as acute coronary syndromes (ACS), and have share a common pathophysiological process. These common processes include rupture of vulnerable atherosclerotic plaque and subsequently development of thrombus. Two-thirds of the plaques leading to ACS have a stenosis of less than 50%.

Thrombotic and fibrinolytic systems have important roles in the ACS pathophysiology. The increased procoagulant activity and/or impaired fibrinolysis contribute to the development and organization of thrombus, subsequently resulting in complete obstruction in the ACS setting.

We investigated the relationship between the angiographically severity of culprit lesion and the thrombolytic and fibrinolytic parameters in the ACS patients without ST-segment elevation who were hospitalized.

Ninety-five consecutive patients who were admitted to the emergency department with chest pain and hospitalized with the diagnosis of ACS without ST elevation were included in this study. A coronary angiography was performed within first 72 hours according to clinical situation of patients. Seven patients that having normal coronary arteries were excluded from study. The stenosis of $\geq 50\%$ in the culprit artery responsible for ACS was considered significant. ACS patients were divided into two groups depending on the severity of stenosis in the culprit artery; patients with significant stenosis (n=53, 39 men) and with no significant stenosis (n=35, 22 men). Plasma D-dimer and fibrinogen levels were studied with spectrophotometric method. Thrombin antithrombin III complex (TAT) and prothrombin fragman 1+2 (PF 1+2) levels were assayed with "ELISA" method.

The mean D-dimer (338 ± 192 'ye 190 ± 170 $\mu\text{g/dl}$, $p < 0.001$), TAT (4.4 ± 2.0 'a 1.2 ± 0.7 ng/ml , $p < 0.001$), and PF 1+2 (1.6 ± 0.6 'ya 0.7 ± 0.3 nmol/L) levels were significantly higher in significant stenosis group than in no significant stenosis group. However, fibrinogen levels were similar in both groups (423 ± 152 'ye 396 ± 148 mg/dl , $p = 0.32$). In sub-group analysis there was no significant correlation between the extent of disease and levels of D-dimer and fibrinogen. TAT ($r = 0.51$, $p < 0.001$) and PF 1+2 ($r = 0.62$, $p < 0.001$) levels were moderately correlated with the extent of disease. While there was no association between TIMI flow grades and levels of D-dimer and fibrinogen, a significant correlation was observed between TIMI flow grades and TAT ($r = -0.42$, $p < 0.001$) and PF 1+2 ($r = -0.40$, $p < 0.001$).

D-dimer, TAT and PF 1+2 levels may be helpful for determining ACS patients with high risk and estimating the severity of culprit lesion in patients who presented to emergency department with acute chest pain. Such patients may have benefit from more intensive medical therapy and early invasive intervention.

Key words: Acute coronary syndromes, culprit lesion, Thrombin antithrombin III complex, prothrombin fragman 1+2.

KAYNAKLAR

- 1 Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
- 2 Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71
- 3 The Task Force on the Management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
- 4 Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;94:2013-20.
- 5 Eisenberg PR, Kenzora JL, Sobel BE, Ludbrook PA, Jaffe AS. Relation between ST segment shifts during ischemia and thrombin activity in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:898-903.
- 6 Wilensky RL, Bourdillon PDV, Vix VA, Zeller JA. Intracoronary artery thrombus formation in unstable angina: a clinical, biochemical, and angiographic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:692-9.
- 7 Ardissino D, Merlini P, Gamba G, et al. Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. *Circulation* 1996;93:1634-9.
- 8 Granger C, Becker R, Tracy R, et al. Thrombin generation, inhibition and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy and heparin: results from the GUSTO-I Trial. GUSTO-I hemostasis substudy group. Global utilization of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:497-505.
- 9 Eisenberg PR, Sherman LA, Perez J, Jaffe AS. Relationship between elevated plasma levels of cross-linked fibrin degradation products (XL-FDP) and the clinical presentation of patients with myocardial infarction. *Thromb Res* 1987;46: 109-20.
- 10 Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al: Plasminogen activator inhibitor in plasma: Risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;2:3-8.
- 11 Saigo M, Abe S, Ogawa M, et al: Imbalance of plasminogen activator inhibitor-I/tissue plasminogen activator and tissue factor/tissue factor pathway inhibitor in young Japanese men with myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001;86:1197-1203.

- 12 Müderrisoğlu H, Yıldırım A. Akut Koroner Sendromlar ve Sınıflaması. Türk Kardiyoloji Dergisi, Akut Koroner Sendromlar ek sayı. 2001;4(3):12-5.
- 13 Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
- 14 American Heart Association, 1999 heart and stroke statistical update. Chicago: American Heart Association; 1999.
- 15 Collinson J, Flather MD, Fox KA et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000; 21:1450–1457.
- 16 Caistro-Beiras A, Gensini GF. Targeting the novel mechanisms of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001; 3 S1: 110-30.
- 17 Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
- 18 Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 97: 1195-1206.
- 19 Witztum JL, Berliner JA: Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:441.
- 20 Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, et al: Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1998;18:1885.
- 21 Tabas I. Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Ann Rev Nutr* 1999;19:123.
- 22 De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force Of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2004;97:1019-30.
- 23 Tokgözoğlu L. Aterotromboz ve korunma. Türk kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Temel bilimlerden kliniğe aterotromboz. 2004;4:204-13.
- 24 Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma II. Baskı. ARGOS İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş. 31-36, 2001.

- 25 Davies MJ, Richardson PJ, Woolf N, Katz DR, Mann J, Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-81.
- 26 Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
- 27 Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999;147:S3-10.
- 28 Weissberg PL, Rudd JHD. Atherosclerotic Biology and Epidemiology of disease. In: Topol EJ, Textbook of Cardiovascular Medicine 2nd ed. Philadelphia, LippincotWilliams& Wilkins Inc, 1-24, 2002
- 29 Eric J. Topol, Frans J. Van de Werf. Acute Myocardial Infarction. Early Diagnosis and Management. In: Topol Textbook of Cardiovascular Medicine 2nd ed. Philadelphia, LippincotWilliams& Wilkins Inc, 384-99, 2002.
- 30 Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*1989;63:114E-120E.
- 31 Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation* 1995; 92: 2033-35.
- 32 Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66.
- 33 Falk E. Unstable angina with fatal outcome:dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion *Circulation* 1985;71:699-708.
- 34 Brooks N, Hackett D, Dargie H et al. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. *Heart* 2001; 85:133-42.
- 35 Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes(OASIS) Registry investigators. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998;352:507-14.
- 36 TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave

- myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial thrombolysis in myocardial ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-56.
- 37 Harwey D. White. Non-ST –elevation acute coronary syndromes: Unstable angina and Non-ST-elevation myocardial infarction. In: *Topol Textbook of Cardiovascular Medicine* 2nd ed. Philadelphia, LippincotWilliams& Wilkins Inc, 351-84, 2002.
 - 38 Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80:410-14.
 - 39 Cannon CP, McCabe CH, Stone PH et al. The EKG predicts one year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry EKG ancillary study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133-40.
 - 40 Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118-122.
 - 41 Cannon CP, Braunwald E: Unstable angina. In *Braunwald Heart Disease* 6 th ed. Philadelphia W. B. Saunders Company 2001:1232-71.
 - 42 Fisch C. Clinical competence in electrocardiography. A statement for physicians from the ACP/ACC/AHA Task Force on clinical privileges in cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1465-9.
 - 43 Savonitto S, Ardissino D, Granger CB et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-13.
 - 44 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1366-74.
 - 45 McCarthy BD, Wong JB, Sekler HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5:365-73.
 - 46 Pozen MW, D'Agostina RB, Sekler HP et al. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984;310:1273-8.
 - 47 Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 1107-9.
 - 48 Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, et al. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. *Br Heart J*. 1990;63:335-8.

- 49 Brogan GX, Jr., Friedman S, McCuskey C, et al. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1994;24:665-71.
- 50 Hamm CW, Oral D. New serum markers for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331:607-8.
- 51 Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s?. *Circulation.* 1993;88:750-63.
- 52 Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. *Acut Coronary Syndromes 2nd*. New York. Marcel Dekker 2001:329-72.
- 53 Saffe AS, Davidenka J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction, In *Cardiology*, ed; Crawford MH, Dimarco JP, Mosby, London; 137-38, 2001.
- 54 Newby LK, Gibler B, Chrztenson RH. Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes, ed; Cannon CP, Humana Press, NJ, 147-71, 1999.
- 55 Atiye Ç, Yusuf T. Miyokard hasarının biyokimyasal belirteçleri. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2004;17;81-85.
- 56 Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. *Heart Disease. ed: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia: WB Saunders Company, 1131-5, 2001.
- 57 Gazes PC, Mobley M, Faris HM, et al. Preinfarctional (Unstable) angina –a prospective study- Ten year follow up. *Circulation* 1973; XL8:331-7.
- 58 Bertrand M, Braunwald E. Confronting the challenge of acute Coronary syndromes. *Clin Cardiol* 1997;8:S1,1-26.
- 59 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:970-1062.
- 60 Braunwald E. Jones RH, Mark DB et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.

- 61 Nyman I, Areskog M, Areskog NH et al. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable Coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993;234:293-301.
- 62 Diderholm E, Anders B, Frostfeldt G et al. The Fast Revascularization during instability in Coronary Artery d. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J* 2002;23:41-9.
- 63 Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998;81:1405-10.
- 64 Ottani F, Galvani M, Nicolini FA et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000;140:917-27.
- 65 Morrow DA, Cannon CP, Rifai N et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405-12.
- 66 Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC Study group. *Circulation* 1996;93:1615-7.
- 67 Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-8.
- 68 Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. C7e3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *NEJM* 1999;340:1623-9.
- 69 Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997;96:4204-10.
- 70 Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B et al. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic a

- cacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999;354:1757-62.
- 71 Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1812-17.
 - 72 Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996; 144:537-47.
 - 73 Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary Artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2107-13.
 - 74 Ernfors M, Strekerud F, Toss H, Abildgaard U, Wallentin L, Siegbahn A. Low-molecular weight heparin reduces the generation and activity of thrombin in unstable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998; 79: 491-4.
 - 75 Ardissino D, Merlini PA, Gamba G et al. Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. *Circulation* 1996; 93:1634-9.
 - 76 Kruskal JCP, Franks J, Kirsch R. Fibrin and fibrinogen- related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Eng J Med* 1987; 22: 1361-5.
 - 77 Duvall WL, Vorchheimer DA, Fuster V. Thrombogenesis and Antithrombotic Therapy. In: Hurst's The Heart 11th Edition. McGROW-HILL. 1361-1418, 2004.
 - 78 Van JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
 - 79 Jaffe EA. Endothelial cell structure and function. In: Hoffmann R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone;1991:1198.
 - 80 Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*. 1989 ;3:2007-18.
 - 81 Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989;264:4743-4746.
 - 82 Harker LA. Pathogenesis of thrombosis. In: Williams J ed. *Hematology* 4th ed. New York: McGraw-Hill;1990:1959.
 - 83 Ruoslahti E. Integrins. *J Clin Invest* 1991;87:1-5.
 - 84 Lapetina EG. The signal transduction induced by thrombin in human platelets. *FEBS Lett*. 1990 1;268:400-4.

- 85 Rhee SG. Inositol phospholipid-specific phospholipase C: Interaction of the gamma 1 isoform with tyrosine kinase. *Trends Biochem Sci* 1991;16:297-301.
- 86 Kieffer N, Phillips DR. Platelet membrane glycoproteins: Functions in cellular interactions. *Annu Rev Cell Biol* 1990;6:329-357.
- 87 Turitto VT, Baumgartner HR. Initial deposition of platelets and fibrin on vascular surfaces in flowing blood. In: Collman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott;1994:805.
- 88 Broze GJ Jr. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Semin Hematol* 1992;29:159-169.
- 89 Osterud B, Rapaport S. Activation of factor IX of the reaction product of tissue factor and factor VII: Additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;74:5260-64.
- 90 Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992;326:800-806.
- 91 Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost* 1995;74:1-6.
- 92 Colman RW, Marder VJ, Salzman EW, Hirsh J. Overview of hemostasis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott;1994:3.
- 93 Wachtfogel YT, DeLa Cadena RA, Colman RW. Structural biology, cellular interactions and pathophysiology of the contract system. *Thromb Res* 1993;72:1-21.
- 94 Schmaier AH. Contact activation. A revision. *Thromb Haemost* 1997;78:101-107.
- 95 Lorenzet R, Napoleone E, Celi A, et al. Cell-cell interaction and tissue factor expression. *Blood Coag Fibrinolysis Suppl* 1998;1:49-59.
- 96 Morissey JH, Macik BG, Neuenschwander PF, et al. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood* 1993;81:734-44.
- 97 Edgington TS, Dickinson CD, Ruf W. The structural basis of function of the TF VIIa complex in the cellular initiation of coagulation. *Thromb Haemost* 1997;78:401-405.
- 98 Wallentin L, Lindahl B & Siegbahn A. Unstable Coronary Artery Disease. In: Crawford MH *Cardiology* 1st ed. Mosby Inc, 13.1-13.9, 2001.
- 99 Moreno PR, Bernerdi VH, Lopez-Cuellar J, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-7.

- 100 Brand K, Banka CL, Mackman N, Terkeltaub RA, Fan SST, Curtiss LK. Oxidized LDL enhances lipopolysaccharide-induced tissue factor expression in human adherent monocytes. *Arterioscler Thromb* 1994;14:790-7.
- 101 Ernoffsson M, Siegbahn A. Platelet-derived growth factor-BB and monocyte chemoattractant protein-1 induced human peripheral blood monocytes to express tissue factor. *Thromb Res* 1996;83:307-20.
- 102 Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin polymerization. Appraisal of the binding events that accompany fibrin generation and fibrin generation and fibrin clot assembly. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:257-267.
- 103 Mosesson MW. Fibrinogen structure and fibrin clot assembly. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:169-174.
- 104 van Boven HH, Lane DA. Antitrombin and its inherited deficiency states. *Semin Hematol* 1997;34:188-204.
- 105 Sezgin AT, Müderrisoğlu H. Koagülasyon. Kalp Kapak Hastalıklarında Güncel Sorunlar. *Form Reklam, I. Baskı*, 119-122, 2006
- 106 Dahlback B. The protein C anticoagulant system. Inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995;77:1-42.
- 107 Esmon CT. Molecular events that control the protein C anticoagulant pathway. *Thromb Haemost* 1993;70:29-35.
- 108 De Stefano V, Finazzi G, Manucci PM, Inherited thrombophilia. Pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-3544.
- 109 Broze GJ, Jr. The tissue factor pathway of coagulation. In Loscalzo J, Schafer AI (eds). *Thrombosis and Hemorrhage*. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, pp 77-104.
- 110 Golino P. The inhibitors of the tissue factor: factor VII pathway. *Thromb Res* 2002;106:257-65.
- 111 Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
- 112 Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326:310-18.
- 113 Oktay Özdemir. Pıhtılaşma Bozuklukları. *Temel İç Hastalıkları 1. Baskı*. Güneş Kitabevi LTD. ŞTİ, 1350-1382, 1996.

- 114 Sawa H, Fujii S, Sobel BE. Augmented arterial wall expression of type-1 plasminogen activator inhibitor induced by thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1507-1515.
- 115 Wiman B. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in plasma: Its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1995;74:71-76.
- 116 Juhan-Vague I, Alessi MC. Plasminogen activator inhibitor 1 and atherothrombosis. *Thromb Haemost* 1993;70:138-143.
- 117 Prins MH, Hirsh J. A critical review of the relationship between impaired fibrinolysis and myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;122:545-551.
- 118 Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: A novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991;66:351-355.
- 119 Juhan Vague I, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome: A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1865-1873.
- 120 Mosesson MW. Fibrin polymerization and its regulatory role in hemostasis. *J Lab Clin Med* 1990;16:8-117.
- 121 Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987;258:1183-1186.
- 122 Meade TW. Fibrinogen and other clotting factors in cardiovascular disease. In: Francis RB Jr, ed. *Atherosclerotic vascular disease, hemostasis, and endothelial function*. New York:Marcel Dekker, 1992:1-34.
- 123 Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:54-64.
- 124 WoodwardM, Lowe GDO, Rumley A, et al. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. *Eur Heart J* 1998;19:55-62.
- 125 Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, et al. Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 2000;28:115-120.
- 126 Hoffmeister HM, Jur M, Helber U, Fischer M, Heller W, Seipel L. Correlation between coronary morphology and molecular markers of fibrinolysis in unstable angina pectoris. *Atherosclerosis* 1999;144:151-7.
- 127 Bovill EG: Disseminated intravascular coagulation: pathophy-siology and laboratory diagnosis. *Fibrinolysis* 1993; 7 (Suppl2);17-9.

- 128 Dunn ID, Hui ACW, Triffit PD, et al: Plasma D-dimer as a marker for postoperative deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72:663-5.
- 129 Sie P. The value of laboratory tests in the diagnosis of venous thromboembolism. *Haematologica*.1995;80(suppl):57-60.
- 130 Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology*. 1995;41:159-65.
- 131 The DVTENOX Study Group. Markers of haemostatic system activation in acute deep venous thrombosis evolution during the first days of heparin treatment . *Thromb Haemost*. 1993;70:909-914.
- 132 Fraser DG, Moody AR, Martel A, Morgan P. Determinants of D-dimer level in patients presenting with deep venous thrombosis: assessment using magnetic resonance thrombus imaging . In: Abstracts from the European Haematology Association 5th Congress; June 27,2000; Birmingham, Ala. Abstract 513.
- 133 Hayashi I. Laboratory diagnosis of left atrial thrombosis in patients with mitral stenosis. *Fukuoka Igaka Zasshi* 1991; 82:550-61.
- 134 Chapman CS, Akhtar N, Campbell S, Miles K, O'Connor J, Mitchell VE. The use of D-Dimer assay by enzyme immunoassay and latex agglutination techniques in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Clin Lab Haematol*. 1990;12:37-42.
- 135 Lip GYH, Lowe GDO. Fibrin–D-dimer; a useful clinical marker of thrombogenesis. *Clin Sci* 1995;89:205-14.
- 136 Ottani F, Galvani M. Prognostic role of hemostatic markers in acute coronary syndromes patients. *Clinica Chimica Acta* 2001;311:33-39.
- 137 Seitz R, Blanke H, Pratorius G, Strauer BE, Egbring R. Increased thrombin activity during thrombolysis. *Thromb Haemostasis* 1988;59:541-2.
- 138 Granger C, Becker R, Tracy R, et al. Thrombin generation, inhibition and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy and heparin:results from the GUSTO-I Trial. GUSTO-I hemostasis substudy group. Global utilization of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:497-505.
- 139 Oldgren J, Linder R, Grip L, Siegbahn A, Wallentin L. Coagulation activity and clinical outcome in unstable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1059-1064.
- 140 Hoffmeister HM, Jur M, Wendel HP, Heller W, Seipel L. Alterations of Coagulation and Fibrinolytic and Kallikrein-Kinin Systems in the Acute and

- Postacute Phases in Patients With Unstable Angina Pectoris. *Circulation*. 1995;91:2520-2527.
- 141 Saigo M, Hsue PY, Waters DD. Role of thrombotic and fibrinolytic factors in acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004 ;46:524-38.
- 142 Giannitsis E, Siemens HJ, Mitusch R, et al: Prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complexes, fibrin monomers and fibrinogen in patients with coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol* 1999;68:269-274.
- 143 Agewall S, Wikstrand J, Fagerberg B: Prothrombin fragment 1+2 is a risk for myocardial infarction in treated hypertension men. *J Hypertens* 1998;16:537-541.
- 144 Sechi LA, Zingaro L, Catena C, et al: Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ damage in hypertension. *Hypertension* 2000;36:978-985.
- 145 Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, et al: Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997;96:1102-1108.
- 146 Folsom AR, Aleksic N, Park E, et al: Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:611-617.
- 147 Cooper JA, Miller GJ, Bauer KA, et al: Comparison of novel hemostatic factors and conventional risk factors for prediction of coronary heart disease. *Circulation* 2000;102:2816-2822.
- 148 Lowe GDO, Rumley A, Sweetnam PM, et al: Fibrin D-dimer, markers of coagulation activation and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly study. *Thromb Haemost* 2001;86:822-827.
- 149 Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable Angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:61-8.
- 150 Derhasching U, Laggner AN, Röggl M, et al. Evaluation of coagulation markers for early diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency room. *Clinical Chemistry* 2002;48:1924-30.
- 151 *Clinical Obesity* / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, 1998. Birinci baskısının Türkçesi. *Klinik Obezite* 2000. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. Sayfa 1-3.
- 152 Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. TIMI frame count: a

quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996 ;93:879-88.

153 Koeing W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Griesshammer M, Brenner H. Plasma Fibrin D-Dimer Levels and Risk of Stable Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2001;21:1071-75.