

**T.C.**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE GÖĞÜS AĞRISI İLE BAŞVURAN**  
**HASTALARDA LİPİD PROFİLİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. NURSEL KAYA**

**TEZ DANIŞMANI**  
**YRD. DOÇ. DR. POLAT DURUKAN**

**ELAZIĞ-2005**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

\_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

### 3-TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında çalıştığım süre içerisinde, yardımlarını gördüğüm, Ana Bilim Dalı Başkan Vekili Yrd. Doç.Dr.Nurullah BÜLBÜLLER'e, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr.Polat DURUKAN'a, Uzm. Dr.Mustafa YILDIZ'a, sıkıntılı tez süreci boyunca desteğini esirgemeyen sevgili dostum Dr.Elif AKDEMİR'e uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım değerli araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım, hemşireler ve personellere, acil ihtisasım boyunca bana sabır ve fedakarlıkla katlanan sevgili anneme teşekkür ederim.

## 4-İÇİNDEKİLER

KONU		SAYFA NO	
1.	ÖZET	1	
2.	ABSTRACT	2	
3.	GİRİŞ	3	
	3.1	Göğüs ağrısı	3
		3.1.1 Tanımı ve sıklığı	3
		3.1.2 Patofizyolojisi	4
		3.1.3 Anjina pektorisin derecelendirilmesi	4
		3.1.4 Anjinanın klinik tipleri	5
		3.1.4.1 Kronik stabil anjina	5
		3.1.4.2 Anstabil anjina	5
		3.1.5 Fizik muayene bulguları	6
		3.1.6 Tanısal testler	6
		3.1.7 Prognozu etkileyen faktörler	7
		3.1.8 Anjina pektorisin ayırıcı tanısı	7
	3.2	Ateroskleroz	8
		3.2.1 Tanımı	8
		3.2.2 Epidemiyolojisi	8
		3.2.3 Ateroskleroz ile koroner kalp hastalığı ilişkisi	8
	3.3	Hiperlipidemi ile ateroskleroz arasındaki ilişki	9
		3.3.1 Lipoproteinler	12
		3.3.1.1 Plazma lipidleri, lipoprotein fraksiyonları ve hücrel lipoprotein reseptörleri	12
		3.3.1.2 Lipoprotein tipleri	15
		3.3.1.2.1 Şilomikronlar	15
		3.3.1.2.2 Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)	16
		3.3.1.2.3 Orta dansiteli lipoproteinler (ODL)	16
		3.3.1.2.4 Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL)	16
		3.3.1.2.5 Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)	17
		3.3.1.2.6 Apoprotein reseptörleri	19
		3.3.1.2.7 Lipoprotein(a)	20
	3.4	Hiperlipideminin belirlenmesi ve tedavi kılavuzu: ATP III	21
		3.4.1 LDLdüşürücü tedavinin başlıca 2 ana yaklaşımı vardır	25
		3.4.2 Spesifik durumlar	25
		3.4.2.1 Çok yüksek LDL	25
		3.4.2.2 Triglisericid yüksekliği	25
		3.4.2.3 HDL düşüklüğü	26
		3.4.2.4 Diyabetik dislipidemi	26
		3.4.2.5 Diğer	26
		3.4.3 Kadınlarda hiperlipidemi	27
		3.4.3.1 AHA ve ACC'nin kadınlarda risk azaltıcı önerileri	27
		3.4.3.1.1 Yaşam tarzıyla ilgili faktörler ve amaçlar	27
		3.4.3.1.2 Risk faktörleri ve amaçlar	28
		3.4.3.1.3 Farmakolojik müdahaleler	28

4.	GEREÇ VE YÖNTEM		31
5.	BULGULAR		33
6.	TARTIŞMA		41
7.	KAYNAKLAR		48
8.	ÖZGEÇMİŞ		58

## 5- TABLO LİSTESİ

TABLO NO		SAYFA NO	
1.	Tablo 1	ATP III'e göre lipid ve lipoprotein sınıflaması	22
2.	Tablo 2	Koroner kalp hastalığı risk eşdeğerleri i	23
3.	Tablo 3	Farklı risk gruplarında terapötik yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi hedefleri	23
4.	Tablo 4	LDL tedavi hedeflerini etkileyen majör risk faktörleri	23
5.	Tablo 5	Risk faktör kategorileri	24
6.	Tablo 6	Trigliserid yüksekliği	26
7.	Tablo 7	Non-HDL kolesterol hedefleri	26
8.	Tablo 8	Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların koroner kalp hastalığı ile ilişkili özgeçmişleri	34
9.	Tablo 9	Hastaların ortalama yaş, vital bulgular ve biyokimyasal parametreleri	35
10	Tablo 10	Göğüs ağrısı tipik olan hastaların ortalama lipid, glukoz, enzim düzeyleri	36
11	Tablo 11	Göğüs ağrısı tipik olan hastaların lipid düzeylerine göre sayı ve yüzdeleri	36
12	Tablo 12	Göğüs ağrısı atipik olan hastaların lipid düzeylerine göre sayı ve yüzdeleri	37
13	Tablo 13	Göğüs ağrısı atipik olan hastaların lipid düzeylerine göre sayı ve yüzdeleri	37
14	Tablo 14	Acil servise göğüs ağrısı ile gelen kadın hastaların 46 yaş ve üzeri olmak üzere gruplaması	38
15	Tablo 15	Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların 46 yaş üzeri ve altında olmalarına göre lipid düzeyleri	38

## 6- ŞEKİL LİSTESİ

	ŞEKİL NO		SAYFA NO
1.	Şekil 1	Kolesterol ile dolu makrofajlar	11

## 7-KISALTMA LİSTESİ

1.	KKH	Koroner kalp hastalığı	
2.	NCEP	National Cholesterol Education Program	
3.	EKG	Elektrokardiyogram	
4.	AP	Anjina pektoris	
5.	AMI	Akut myokard enfarktüsü	
6.	ABD	Amerika birleşik devletleri	
7.	USAP	Anstabil anjina pektoris	
8.	CK	Kreatin kinaz	
9.	CK-MB	Kreatin kinazın MB formu	
10.	VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein	
11.	HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein	
12.	LDL	Düşük dansiteli lipoprotein	
13.	NO	Nitrik oksid	
14.	nM	Nanometre	
15.	Apo A	Apoprotein A	
16.	Apo B	Apoprotein B	
17.	Apo C	Apoprotein C	
18.	Apo D	Apoprotein D	
19.	Apo E	Apoprotein E	
20.	ODL	Orta dansiteli lipoprotein	
21.	HMG KoA Redüktaz	3-Hidroksi-3-metilglutaril-KoA redüktaz	
22.	Lp(a)	Lipoprotein a	
23.	ATP	Adult Treatment Panel	
24.	MI	Myokard enfarktüsü	
25.	AHA	American Heart Association	
26.	ACC	American College Of Cardiology	
27.	TC	Total kolesterol	

## 1. ÖZET

Göğüs ağrısı, en sık acil servis başvuru nedenlerindedir. Acil serviste göğüs ağrılarının ayırıcı tanısını yapmak amacı ile birçok yöntem kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı kardiyak kaynaklı göğüs ağrısının tanısında kullanılan EKG takibi, CK, CK-MB, Troponin-T, Troponin-I düzeyleri bakılması gibi yöntemlere ek olarak hastaların lipid profilinin belirlenmesinin tanıya gitmekteki faydalarını araştırmaktır.

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Acil Servisinde (AS) prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan göğüs ağrılı hastalardan en az 12 saatlik açlık süresini takiben lipid profili için kan alındı.

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Acil Servisi'ne Mayıs 2004-Ekim 2004 tarihleri arasında başvuran 201 göğüs ağrılı hasta alındı. Hastaların 78'i kadın, 123'ü erkekti. Hastaların lipid düzeyleri NCEP ATP-III kararları ile karşılaştırıldı. LDL kolesterol için 160 mg/dL, total kolesterol için 240 mg/dL, HDL için 40 mg/dL düzeyleri sınır olarak kabul edildi.

Göğüs ağrısı tipik olan hastaların sırasıyla ortalama total kolesterol düzeyi 210,83±55,0 mg/dL, ortalama LDL düzeyi 174,83±90,3 mg/dL, ortalama HDL düzeyi ise 38,00±10,7 mg/dL olarak bulundu. Göğüs ağrısı atipik olanların ise total kolesterol düzeyi 200,29±58,8 mg/dL, ortalama LDL düzeyi 153,79±74,4 mg/dL, ortalama HDL düzeyi ise 41,60±11,1 mg/dL olarak bulundu.

Yapılan istatistiksel analiz sonucu göğüs ağrısı tipik olan hastaların total kolesterol düzeylerinin atipik ağrısı olanlara göre anlamlı derecede yüksek, HDL düzeyinin ise düşük olduğunu saptandı ( $p<0,05$ ). LDL düzeyi açısından göğüs ağrısı tipik olanlar ile atipik olanlar arasında fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). 46 yaş üzeri ve altı grup arasında LDL açısından anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak acil serviste göğüs ağrısının değerlendirilmesinde halen kullanılmakta olan yardımcı tanı yöntemlerine ek olarak lipid profili bakılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: göğüs ağrısı, lipid profili, acil servis



## 2-ABSTRACT

### CHOLESTEROL SCREENING OF PATIENTS WHO PRESENT TO THE EMERGENCY DEPARTMENT WITH CHEST PAIN

Approximately 5 percent of all emergency department (ED) visits, are for chest pain, yet accurate diagnosis remains a challenge. Owing to a complex interplay of anatomic, physiologic and psychological factors, serious illness often mimics benign conditions.

This study aimed cholesterol screening to facilitate the diagnose of cardiac chest pain, in additional to EKG, CK, CK-MB, Troponin T, Troponin I.

This prospective study was performed in Emergency Department of Fırat University Medical School. The patients with chest pain who had a fasting (12 hr.) were included in this study.

An observational prospective study was performed on all patients admitted to our emergency department from May 1, 2004 to October 30, 2004. This group comprised 79 women and 125 males. Lipid leves of patients is compared NCEP ATP III decisions. It was accepted 160 mg/dl that are LDL levels, 240 mg/dl are total kolesterol levels, 40 mg/dl are HDL levels.

Mean lipid levels of patients who had typical chest pain were determined 210,83±55,0 mg/dl to mean total cholesterol, to mean LDL 174,83±90,3 mg/dl, to mean HDL 38,00±10,7 mg/dl and mean lipid levels of patients who had atypical chest pain were determined 200,29±58,8 mg/dl to mean total cholesterol, to mean LDL 153,79±74,4 mg/dl, to mean HDL 41,60±11,1 mg/dl.

It were determined that total cholesterol levels of the patients who had typical chest pain were higher than the patients who had atypical chest pain and HDL levels were lower than theirs. (p<0,05). It were determined significant differents that LDL levels of the group who were older than 46 years between yonger than 46 years.(p<0,05). It were not determined significant differents that LDL levels of the group who had typical chest pain between atypical chest pain.

We think that cholesterol screening is useful in emergency department in additional to other methods, as a result.

Key words: chest pain, cholesterol screening, emergency department.

### 3-GİRİŞ

Koroner kalp hastalığı (KKH) toplumumuzda en önemli mortalite nedenlerinden biridir. KKH için en önemli kanıtlanmış risk faktörleri ilerlemiş yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü, diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı ve dislipidemidir. Dislipideminin tedavisi KKH'ye bağlı mortalitede önemli azalma sağlar (1).

The National Cholesterol Education Program (NCEP) toplumun serum kolesterol seviyesinin belirlenmesi ve yüksek olanlarda kardiyak risk faktörlerinin kontrol altına alınmasına yönelik bir program oluşturmuştur. KKH'ye sahip kişilerin risk sınıflamasının yapılma amacı göğüs ağrısının hızlı ve etkili şekilde değerlendirilmesini ve tanıya gidilmesini sağlamaktır (1,2).

Bu nedenle biz acil servise (AS) göğüs ağrısı ile gelen hastalarda lipid profilini belirleyerek, bu risk sınıflamalarına göre tanıya varılmasını kolaylaştırmayı amaçladık.

Göğüs ağrılı hastalar AS'nin önemli bir hasta popülasyonunu oluşturmakta olup bu hastalarda kısa sürede tanıya gidilmesi amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Genel olarak kullanılan tanı metodları öykü, fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak enzimlerdir. Lipid profili ise AS'de göğüs ağrılı hasta ayırıcı tanısında, belli bir açlık süresi gerektirmesi ve zaman almasından dolayı kullanımı pratik olmayan bir yöntem gibi görünmektedir (2).

#### **3.1.Göğüs Ağrısı (Anjina Pektoris) :**

##### **3.1.1.Tanımı ve Sıklığı:**

Anjina pektoris (AP), kardiyak kaynaklı olduğunda kalp dokusunun oksijenlenmiş kana gereksinimi ile kalbe sunulan kan miktarı arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelen bir semptomdur.(3).

Yakın zamana kadar geçici miyokard iskemisinin en belirgin göstergesi AP idi. Son yıllarda miyokard iskemisinin, anjinaya eşlik eden başka göstergelerinin de olduğu görülmüştür (4). AP olmaksızın EKG'de ST depresyonu gibi belirtilerle ortaya çıkan sessiz iskemik atakların, tek başına veya ağrılı nöbetler sırasında meydana geldiği ve bu durumun nispeten sık olduğu gösterilmiştir. Akut miyokard

enfarktüsü (AMI) olgularının en az %25'inde enfarktüsün sessiz (ağrısız) olduğu belirlenmiştir (5, 6).

AP, acil servise hastalarının en sık başvuru şikayetlerindedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde her yıl yaklaşık 5 milyon insan göğüs ağrısı şikayeti ile hastanelere başvurmaktadır. Bu nedenle göğüs ağrısının klinik olarak anlamlı olup olmadığının araştırılması ve tanının kesinleştirilmesi önem arz etmektedir.(7).

### **3.1.2.Anjina pektoris Patofizyolojisi:**

Anjina pektoriste geçici iskemiye yol açan tetikleyici olay, koroner kan akımının azalması ve miyokardın oksijen gereksiniminin artmasıdır.

Bundan sonra iskemiye daha da artıran bir kısır döngü oluşur:

1-İskemi sırasında sol ventrikül dilate olur ve uyumu azalır. Bu durum oksijen gereksinimini daha da artırır.

2-Aynı zamanda sol ventrikülün diyastolik dolma basıncı artar. Bu durum koroner damar yatağı üzerinde, özellikle subendokardiyal bölgede ekstrasvasküler basınç yaparak koroner kan akımında azalma yapar.

3-Miyokard iskemisi refleks olarak sempatoadrenal stimülasyona ve katekolamin salınmasına yol açar (7, 8, 9).

Bu durum bir yandan kalp hızını artırıp diyastol süresini kısaltarak koroner damarlara kan geçmesini azaltırken, öte yandan stenotik ve endotel yapısı bozuk segmentleri daraltarak kan akımının daha da azalmasına neden olur (8, 9).

Ayrıca salıverilen katekolaminler, miyokardın normal kalan bölgelerindeki koroner kan akımını artırarak çalma olayı “stealing” sonucu iskemik bölgedeki kan akımını daha da azaltabilirler (7, 9).

Anjinal nöbetlerin ve sessiz iskemi nöbetlerinin çoğu (günlük total iskemi süresinin %46'sı) sabah 06:00 ile 12:00 saatleri arasında olmaktadır. Bu süre içinde diurnal olarak damar tonusunun artması sonucu iskemi eşiği düşer (10, 11, 12).

**3.1.3.Anjina Pektorisin Derecelendirilmesi:** Bu konuda Kanada Kalp Damar Derneğinin sınıflaması kabul görmektedir. Bu sınıflamanın kriterleri:

**I-**Yürüme, merdiven çıkma gibi olağan fiziki aktiviteler anjinaya neden olmaz ancak çok şiddetli eforlar neden olur.

**II-**Olağan aktivitelerde hafif sınırlılık vardır. Hızlı yürüme, merdiven çıkma, yokuş tırmanma özellikle tok karnına ve soğukta anjinayı başlatabilir.

**III-**Olağan fizik aktivitede belirgin kısıtlama vardır. 1-2 blok yürüme anjinayı presipite edebilir.

**IV-**Rahatsızlık duymadan hiçbir fiziksel aktivite yapılamaz (3, 9, 11).

#### **3.1.4.Anjinanın Klinik Tipleri:**

**a-**Kronik stabil anjina (efor AP'si veya klasik AP)

**b-**Stabil olmayan anjina (anstabil anjina) (8, 11).

##### **3.1.4.1.Kronik Stabil Anjina (efor anjinası veya klasik anjina)**

Olguların %95'inde bu tip anjina görülür. Koroner arterlerde aterosklerotik plakların distalindeki miyokardın perfüzyonu azalmış olduğu için efor, stres, anksiyete veya soğuğa maruz kalma gibi miyokardın oksijen ihtiyacını arttıran durumlar geçici iskemiye ve anjina nöbetlerine neden olur (11, 12). Kan basıncının fazla yükselmesi, taşikardi gibi kalbin iş yükünü ve oksijen gereksinimini artıran faktörler veya kan basıncının aşırı derecede düşmesi, kan kaybı gibi koroner kan akımını azaltan faktörler de iskemiye yol açarlar (8, 9, 11). Anjina nöbetine yol açan durumun düzelmesi, iskeminin, ventrikül disfonksiyonunun ve EKG bulgularının da düzelmesini sağlar (11).

##### **3.1.4.2.Anstabil Angina:**

Anstabil anjina pektoris (USAP) miyokard iskemisi klinik spektrumunun ortasında yer alır. Koroner kalp hastalığının kronikten akut faza yani klinik olarak stabil durumdan anstabil duruma geçişi ile karakterizedir (13).

Aterom plağı üzerinde lokal trombosit agregasyonu ve trombüs formasyonu mevcuttur. Plaktaki aktivasyonun nedenleri çok faktörlüdür. Klinik belirtiler koroner kan akımının akut ve dinamik tıkanması ile direkt olarak ilişkilidir ve tam tıkanma ile enfarktüse ilerleyebilir (14).

USAP tanısında ağrının istirahatte gelmesi, 20 dakikadan uzun sürmesi, sıklık ve şiddetinin artması önemli ipuçlarıdır (3, 15).

Normal EKG USAP'ı ekarte ettirmez, anormal EKG de tanıyı kanıtlamaz. Ağrı esnasında oluşan geçici EKG değişiklikleri daha anlamlıdır. Hastaların %50'den fazlasında ST segment çökmesi veya geçici ST segment yüksekliği ile T dalga değişiklikleri saptanır. EKG değişiklikleri sadece iskeminin tanısında değil, aynı zamanda ağırlığının, yaygınlığının değerlendirilmesi ve prognoz tayininde de önemlidir (4, 16).

Seri CK, CK-MB, Troponin I ve T düzeyleri tayin edilmelidir. MI'a bağlı ST yüksekliği olmadıkça veya ST yüksekliği olsa bile miyokard enfarktüsü gelişmedikçe bu değerler normal kalır (17).

Efor testi kural olarak USAP'ın akut fazında kontrendikedir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda koroner anjiyografi endikedir (16, 17).

### **3.1.5.Fizik Muayene Bulguları:**

Anjinal atak esnasında hastaların çoğu soluk ve sakindir, terleme sıktır. Kalp hızı ve kan basıncında hafifçe yükselme görülebilir. S4, daha nadir olmak üzere S3 gallop, yeni apikal sistolik üfürüm duyulabilir. Valsalva manevrası ve karotis sinüs masajı ağrıyı yatıştırabilir. Daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastalarda kronik konjestif kalp yetersizliği işaretleri olan, jugular venöz distansiyon, sol ventrikül dilatasyonu, mitral regürjitasyon, pulmoner konjesyon ve periferik ödem bulunabilir (4, 11, 12).

### **3.1.6.Tanısal Testler:**

Tanı amacıyla kullanılmakta olan kardiyak enzimlerin (myoglobin, troponin I ve T, CK ve CK-MB) normal olması akut iskemik olayları dışlamaz. Serum myoglobin düzeyi akut iskemik süreçten bir saat sonra yükselmeye başlar ve 4-12 saatte pik düzeyine ulaşır, ama myoglobin yüksekliği tanı için spesifik olmayıp travma, aşırı alkol alımı, böbrek yetersizliği ve şok durumlarında da yükselebilir. (4,5). CK-MB izoenzimi tanı için spesifiktir. Başvuru anında hastaların üçte birinde bu enzimin yüksek olduğu tespit edilirken, 3. saatte %90'ında yüksek bulunmuştur (7, 16, 18, 19).

EKG göğüs ağrısının nedeninin belirlenmesinde en çok yararlanılan tanısal yöntemdir. Hangi yaşta olursa olsun akut başlangıçlı, şiddetli göğüs ağrısı olan ya da risk faktörlerine sahip her hastaya EKG çekilmelidir (3, 4, 19). Resiprokal derivasyonlarda ST segment çökmelerinin görülmesi tanıyı destekler, ancak ilk EKG sadece %25-50 hastada tanısaldir. Normal EKG tanıyı dışlamaz. Bu nedenle seri EKG takibinin yapılması gerekmektedir (6, 16).

### **3.1.7.Prognozu Etkileyen Faktörler:**

Hastanın yaşı, cinsiyeti, semptomların ağırlaşması, diyabetes mellitus öyküsü, geçirilmiş miyokard enfarktüsü hikayesi, kalp yetersizliği ve digoksin kullanım öyküsüdür (11, 12).

İstirahat EKG'sinde ST segment çökmesi, ST segment çökmesinin büyüklüğü ve eforun erken safhasında başlaması, normale geç dönmesi, egzersiz esnasında hipotansiyon görülmesi de diğer objektif faktörlerdir (11, 15).

### **3.1.8.Anjina Pektorisin Ayırıcı Tanısı:**

Anjina pektorisin kesin ayırıcı tanısının yapılmasındaki zorluk bazı önemli nöroanatomik faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bunlardan birincisi, torasik visseral organlardan kaynaklanan ağrının, tipinin ve şiddetinin bir organ sistemi için spesifik olmamasıdır. İkincisi, göğüs ağrısının lokalizasyonunun ve yayılımının, ağrının hangi organ sisteminden kaynaklandığını bulmada güvenilir olmamasıdır (7, 19). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar şöyledir:

- Özofageal hastalıklar
- Biliyer kolik
- Kostakondral sendrom (Tietze sendromu)
- Muskuloiskeletal hastalıklar
- Perikardit
- Dissekan aort anevrizması
- Ağır pulmoner hipertansiyon ve pulmoner emboli (18, 19).

### **3.2.Ateroskleroz:**

#### **3.2.1.Tanımı:**

Ateroskleroz, sıklıkla lipidden zengin bir orta kısım içeren, intima yerleşimli yağlı fibröz plaklar ile karakterlidir. Yunanca ateza, “kötü lapa yada çorba” anlamına gelmektedir (20).

#### **3.2.2.Epidemiyoloji:**

Ateroskleroz, özellikle Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Bağımsız Devletler Topluluğu ve diğer gelişmiş ülkelerde çok yaygındır. Buna karşılık iskemik kalp hastalığına bağlı ölümlerin sayısı temel alınarak değerlendirildiğinde, Orta ve Güney Amerika, Afrika, Asya ve Doğu’da prevalansın daha düşük olduğu görülmektedir (21). Örneğin ABD’de iskemik kalp hastalığı mortalite hızı Japonyadaki yaklaşık 6 katıdır. Çoğu gelişmiş toplumda ateroskleroz ve sekelleri neredeyse epidemik boyutlardadır (21, 22).

#### **3.2.3.Ateroskleroz ile Koroner Kalp Hastalığı İlişkisi**

Herhangi bir arterin tutulabilmesine karşın, ana hedefler aort, koroner ve serebral arterlerdir. Aterosklerozun en önemli özelliği KKH insidansını ve ona bağlı mortaliteyi artırmasıdır (21).

Gelişmiş ülkelerde yapılan istatistikler, toplam ölümlerin %30-35,8’i arasındaki bölümünün KKH’ye bağlı olduğunu göstermiştir. Ateroskleroza bağlı KKH ve diğer damar hastalıkları, çeşitli risk faktörlerinin bir arada ortaya çıkması sonucu genellikle orta yaşlarda belirirler ve yaşlanma ile doğru orantılı bir şekilde artarlar (21, 23).

Anjina pektorisli hastalarda, koroner arter gövdelerinde ve dallarında yerleşmiş olan aterosklerotik plaklar (ateromalar) koroner akımı kısıtlar. Bu plaklar arter lümenini konsentrik veya eksentrik bir şekilde daraltırlar (stenoz). Stenotik segmentlerde endotel zedelenmesi ve disfonksiyonu bulunması, buradan nitrik oksid (endotel kaynaklı relaksan faktör) ve prostasiklin salınmasını azaltarak bu maddelerin sağladığı devamlı vazodilatör etkinliği azaltır veya ortadan kaldırır. Bu durum stenotik segmentin vazokonstrüktör endojen faktörlere karşı reaktivitesini de artırır (9, 22). Endoteli normal olan koroner arter segmentlerinde gevşeme yapan

veya daralma yapmayan etmenler, stenotik segmentlerde geçici daralma yaparlar (21).

Bu duruma göre, stenoz sadece statik değil, aynı zamanda dinamik bir nitelik de taşımaktadır. Stenotik segmentte lümenin az miktarda daralması bile, lümen alanında fazla miktarda daralmaya yol açar (10, 21).

### **3.2.4.Hiperlipidemi ile Ateroskleroz Arasındaki İlişki**

Aterosklerozun en yaygın ve ölümcül sonucu olan KKH ile hiperkolesterolemi arasında yakın bir ilişki olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (22, 23).

Plazmanın trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyi ile KKH arasında bağımsız bir ilişki olduğu kesin olarak gösterilememiştir. KKH meydana gelmesine, total kolesterol düzeyindeki yükselmenin ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyindeki azalmasının eşlik edebilmesi nedeniyle arada dolaylı bir ilişki bulunur (24). HDL düşüklüğü, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (25).

Plazmada total kolesterol ve onun en büyük ögesi olan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik ve diğer tür bulgular şunlardır:

1-Ateroskleroza bağlı arter hastalığı olanlarda, özellikle koroner arter hastalığına sahip olan kişilerde, kendi yaş gruplarındaki sağlıklı bireylere oranla daha yüksek serum kolesterol düzeyleri vardır.

2-Serum kolesterol düzeyi yüksek olan toplumlarda ateroskleroz ve onun komplikasyonları daha sıktır.

3-Deney hayvanlarını serum kolesterol düzeyini yükselten diyetle besleyerek arterlerinde aterosklerotik lezyonlar oluşturmak mümkündür.

4-Aterosklerozlu damarların intima tabakası altında toplanan kolesterolden zengin lipidlerin oluşturduğu aterom plaklarındaki lipid bileşimi, serumdaki lipidlerin bileşimine paralellik gösterir (20, 21, 25).

LDL'nin çeşitli koşullarda lipid peroksidasyonuna yatkın bir lipoprotein olması da onun aterojenik potansiyelini artırır, çünkü LDL'nin peroksidlenmiş şekli normal hücrelerin LDL reseptörleri aracılığı ile kandan temizlenemez. Fakat



makrofajların ve endotel hücrelerinin alternatif reseptörleri aracılığı ile aterosklerotik lezyonlarda toplanarak damar çeperi hipertrofisini stimüle eder (26).

Erken KKH gelişmesi ile ilişkili diğer bir lipoprotein, “lipoprotein a”dır. Bu madde LDL’ye bir molekül apo a proteini bağlanması ile oluşur ve aterojenik potansiyeli LDL’nin potansiyelinden daha fazladır (27). Lipoprotein a’nın arter çeperine çökmeye yatkınlığının fazla olması ve fibrinoliz olayını inhibe etmesi nedeniyle ateroskleroz ile ateroskleroz lezyonu üzerinde tromboz (aterotromboz) yapma eğilimi fazladır (28, 29).

Ateroskleroz oluşmasındaki ilk basamağın endotel disfonksiyonu gelişmesi olduğunu gösteren birçok deneysel çalışma vardır. Örneğin hiperkolesterolemili, diyabetli veya esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, yapısal damar değişiklikleri veya klinik semptomlar ortaya çıkmadan çok önce damar endotel fonksiyonu bozulur. Periferik ve koroner dolaşımında hem endotelden asetilkolin etkisiyle meydana getirilen, nitrik oksid (NO) salınmasına bağlı vazodilatasyonun, hem de kan akımının mekanik etkisine bağlı vazodilatasyonun azaldığını, daha sonra nitrik oksid (NO)’e vasküler düz kasın duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (28). Plakların üzerini örten endotelde, önceden başlamış olan disfonksiyon nedeniyle, antitrombotik ve vazodilatör etkili endotel kaynaklı iki lokal hormon olan NO ve prostasiklinin üretimi ve salıverilmesi azalmıştır (22, 31).

Asetilkolin intraarteryel olarak insan deneklere verildiğinde, damar endotelinden NO salınmasını artırarak lokal vazodilatasyon yapar. Vazodilatasyonun derecesi hiperkolesterolemili erkek deneklerde daha azdır. Premenopozal kadın deneklerde ise hiperkolesterolemili olanlar ile normokolesterolemili olanlar arasında vazodilatasyon derecesi açısından fark bulunmamıştır (32). Bu durum kadınların endotelial hücrelerinin hiperkolesteroleminin L-Arginin/NO yolu üzerindeki bozucu etkisine karşı korunmuş olduğunu gösterir. Bu koruma östrojenlerin, konstitüif NO sentaz enzimini düzenlemesi ve LDL oksidasyonunu inhibe etmesi ile açıklanabilir (32, 33).

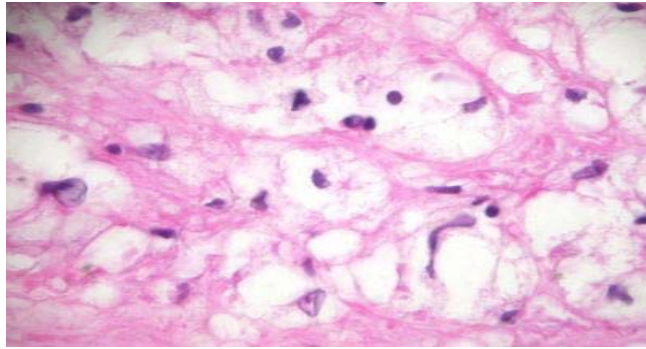
NO’nun damar çeperindeki mitojenez üzerinde ve çoğalması aktive edilmiş düz kas hücrelerinin proliferasyonu üzerinde inhibitör etkisi vardır. Bu inhibitör etki azaldığında düz kas hücrelerinin mediadan intimaya göç etmeleri (migrasyon), intimada proliferasyona uğramaları ve kandan damar çeperine monositlerin,

makrofajların infiltrasyonu gibi olaylar gelişir (34, 35). Mediadan intimaya düz kas hücresi göçünün ve orada proliferasyona uğramasının, anjioplastiden sonra gelişen restenoz ve bypass greftlerinin tıkanması gibi vasküler girişim komplikasyonlarının oluşmasına da katkısı vardır (36, 37).

Aterosklerozun arterlerin kronik inflamatuvar bir hastalığı olduğu, bulunduğu aterosklerotik bölgede monosit, makrofaj ve T lenfositleri gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunun varlığı gösterilmiştir (38).

Bazı hastaların endotel disfonksiyonu geliştirmeye daha yatkın olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni koroner ve serebral arterlerin yatkınlığının diğer arterlere göre daha fazla olması olabilir (22, 39).

Esas olarak tam gelişmiş bir aterosklerozun tipik göstergesi olan aterom plakları, intimadaki proliferasyona uğramış düz kas hücreleri ve onların etrafını çeviren köpük hücrelerinden ibarettir. Köpük hücreleri kolesterol ile dolmuş makrofajlardır (şekil 1)(30, 36).



Şekil-1: Kolesterol ile dolu makrofajlar

Aterom plakları, arter lümeninde daralma (stenoz) yapar ve daha ileriye giden kan akımını azaltarak iskemiye bağlı semptomları tetikler. Plaklar, lümenin bir yanını daraltan eksentrik plak veya çepeçevre daraltan konsentrik plak şeklinde olabilirler (31, 36).

Kronik olarak tıkanıklığa yol açan intakt bir plağın yarılması, plak üstünde trombüs oluşumunu (trombojenezisi) kolaylaştırır ve oluşan trombüs arteri tümüyle tıkayabilir. Bu durum koroner arterlerde olursa AMI oluşur (31, 38).

Aterosklerotik zemin üzerinde trombüs oluşumunda rol oynayan önemli etkenlerden biri de koagülabilitate faktörleridir (22, 30, 40). Bu etkenlerin başlıcaları olan fibrinojen ve faktör VII'nin yüksekliğinin trombojenezisi kolaylaştırdığı deneysel

olarak gösterilmiştir. İngiltere’de 1511 denekte yapılan bir çalışmada (Northwick Park Heart Study) akut miyokard enfarktüsü riski ile faktör VII ve fibrinojen düzeyi arasındaki ilişkinin, kan kolesterol düzeyi ile olan ilişkiden daha fazla olduğunu göstermiştir (22, 34). Ayrıca kronik sigara içiciliğinin de fibrinojen düzeyini yükselterek tromboembolik hastalık insidensini arttırdığı ileri sürülmüştür (22, 30, 31).

Kolesterolden ve doymuş yağdan zengin diyet, sadece kan kolesterol düzeyini yükseltmekle kalmaz, aynı zamanda fibrinojen ve faktör VII düzeyinde de yükselmeye yol açar. Bu akut bir etkidir (39, 40, 41). Ayrıca lipidlerden zengin diyetin sadece ateroskleroza artırmak suretiyle de kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığına inanılmaktadır (30, 40). Diyetteki yağın azaltılması kan lipid düzeyinin yanı sıra faktörVII düzeyinde de düşme yapar (31, 41).

### **3.3.Lipoproteinler:**

#### **3.3.1.Plazma Lipidleri, Lipoprotein Fraksiyonları ve Hücrel Lipoprotein Reseptörleri:**

Plazmadaki temel lipidler kolesterol, trigliseridler ve fosfolipidlerdir. Bu lipidler yalnız başına suda çözünmeyen ve plazmada çözünmüş olarak taşınamayan bileşiklerdir (42). Plazmada, özel apoproteinler ile birleşerek oluşturdukları çözünmüş lipoprotein (lipid-protein kompleksi) partikülleri halinde bulunurlar. Bu partiküllerin çapı türüne göre değişiklik gösterir ve genellikle 10 nM’nin altındadır. Bu duruma göre lipoproteinler yapısal olarak eritrositlerden çok daha küçük olup, ışık mikroskobu ile görülemezler; ancak elektron mikroskobu ile görülebilirler (22, 42).

Lipoprotein partikülü yüzlerce lipid ve protein molekülünden oluşur ve partikülün bir öz, bir de kabuk kısmı bulunur. Kolesterol esterleri (kolesteril linoleat ve oleat gibi) ve trigliseridler gibi suda çözünmeyen hidrofobik moleküller öz kısmında bulunurlar (21, 22, 42).

Esterleşmemiş kolesterol gibi hem suda, hem de lipidde çözünen (amfipatik) lipidler, fosfolipidler ve hidrofilik nitelikte olan apoproteinler olup plazma ile temasta olan kabuk kısmında yer alırlar ve lipoprotein partikülünün plazmada asılı

(süspansiyon halinde) kalmasını sağlarlar. Apoproteinler, lipoproteinlerin vücutta taşınmaları, dağılmaları ve metabolize edilmelerinde kritik bir öneme sahiptirler (42).

Lipoprotein partikülündeki lipid ve apoprotein molekülleri stabil bir kompleks oluştururlar. Apoproteinlerin yapı ve fonksiyon farkı gösteren çeşitli tipleri belirlenmiştir, bunlar apo A-I, A-II, A-III, apo B 48, B 100, apo C-I, C-II, apo D ve apo E'dir (43).

Apoproteinlerin bazıları lipoproteinlerde yapısal rol oynarlar, bazıları lipoproteinlerin yıkımı ile ilgili enzimleri aktive ederek lipid metabolizmasında aktif rol alırlar. Bazıları ise lipoproteinlerin kendilerine özgü hücre membranı reseptörleri ile etkileşmesini sağlarlar (42, 43).

Vücutta lipoproteinlerin hücreler arasında taşınmasında ve hücrelere alınmasında en önemli rolü oynayan apoprotein apoprotein B (apo-B)'dir. Bunların aynı gen tarafından sentez edilen ve molekül büyüklükleri farklı iki tipi vardır: Apo-B 100 ve apo-B 48 (43).

Apo-B 100 karaciğer hücresi tarafından yapılan ve 4536 aminoasit rezidüsü içeren en büyük molekül apoproteindir. Karaciğer hücresinde sentez edilen trigliseridin ve kolesterolün VLDL yapısı şekline getirilmelerini sağlar. Böylece karaciğer hücresi içinde sentez edilen yağ asitleri enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere, VLDL şeklinde kas ve yağ hücrelerine sevk edilirler. Bu hücreler tarafından trigliseridleri alındıktan sonra, küçülmüş olan VLDL partikülü, LDL'ye dönüşür. Bu olay LDL'nin kolesterolden zenginleşmesine neden olur (22, 42, 43).

LDL'ler kanın kolesterol taşıyan partikülleridir. Karaciğer hücreleri, steroid hormonu salgılayan hücreler gibi çeşitli hücre tiplerinin membranı üzerindeki LDL reseptörleri, doğal ligandları olan apo-B 100'ü tanırlar ve böylece LDL'nin bu hücreler içine girmesini sağlarlar (44).

Apo-B'nin diğer tipi olan daha küçük molekülü apo-B 48, apo-B 100'ün amino ucundaki 2152 aminoasit rezidüsünden ibarettir ve apo-B 100'ün LDL reseptörlerine bağlanmasını sağlayan karboksil ucundan yoksundur. Apo-B 100 hariç diğer apoproteinlerden daha büyüktür. Apo-B 48, apo-B'nin intestinal tipi olup, incebarsak epitelyumunun absorpsiyon yapan hücrelerinde üretilir, absorbe edilen besin kaynaklı kolesterol ve trigliseridlerin şilomikron yapısı haline getirilerek o şekilde diğer hücrelere taşınmasını sağlar (42, 43).

Şilomikronların trigliserid molekülleri, kapilerlerden geçerken koparılır ve sonuçta şilomikronlar daha ufak olan şilomikron kalıntısına dönüştürülürler. Bu partiküllerde apo-B 48'den başka apo-E molekülü de bulunur. Apo E, hücrelerin LDL reseptörleri tarafından tanınır ve böylece şilomikron kalıntıları çeşitli hücrelere alınarak kandan temizlenir (45). Bu durum nedeniyle LDL reseptörlerine apo-B, E reseptörleri adı da verilir. Apo-B ve apo-E'lerin moleküllerinin LDL reseptörüne bağlanan bölgelerinde mutasyon sonucu olan değişimler, LDL'lerin ve şilomikron kalıntılarının hücrelere afinitesini düşürürler ve onların kandan temizlenmesini azaltırlar. Bunun sonucunda çeşitli herediter hiperlipidemiler oluşur (22, 45).

Ayrıca apo-B molekülündeki aminoasitlerin asetilasyonu veya serbest radikaller tarafından bozulmaları, makrofajların polianyonik yakalayıcı (scavenger) reseptörleri tarafından tutulmalarını artırır. Böylece LDL'lerin yapısal modifikasyonları, makrofajlara LDL girişini arttırarak aterojenik köpük hücrelerinin lipid ile dolu prekürsör hücreler haline dönüşmesine yol açarlar (22, 42, 43).

Apoprotein türlerinin bazı tiplerinin eksik üretilmesi de herediter hiperlipidemilerin oluşmasına yol açar. Örneğin apo-E'nin apo-E3 izoformu normal popülasyonda egemen olan şekildir. Klasik Tip III hiperlipoproteinemili hastalarda bu şekil yoktur ya da ileri derecede azalmıştır. Onun yerini aynı görevi yapamayan apo-E2 şekli almıştır (22, 45).

Karaciğer hücreleri üzerindeki apoprotein E'ye özgü reseptörlerin apo-E2 izoformuna afinitesi düşük olduğu için bu hastalarda plazmadan VLDL'lerin ve şilomikron kalıntılarının temizlenmesi azalmıştır (46).

Plazmanın temel lipid düzeyinin ölçülmesi en az üç parametreyi ölçmek sureti ile yapılır:

- i) Plazma total kolesterol düzeyi
- ii) Plazma HDL kolesterol düzeyi
- iii) Plazma trigliserid düzeyi

Lipid düzeyi yemek zamanlarına göre, trigliseridler için önemli derecede total kolesterol ve HDL için de daha az önemli olmak üzere, günlük değişimler gösterir. Bu nedenle, özellikle trigliserid düzeyi son yemekten 12 saat sonra alınan kan numunelerinde çalışılır. LDL düzeyi ise doğrudan ölçülemez (47).

Hiperlipidemiler, lipid metabolizmasının primer bozukluğu şeklinde meydana gelebildikleri gibi, bazı hastalıklara bağılı olarak sekonder hiperlipidemi şeklinde de ortaya çıkabilirler. Sekonder olarak hiperlipidemi yapan etkenler arasında diabetes mellitus, nefrotik sendrom, hipotiroidizm, hipopitüitarizm, alkolizm, kronik karaciğer hastalıkları (biliyer siroz gibi) ve bazı ilaçlarla uzun süreli tedavi (oral kontraseptifler, tiyazid türevi diüretikler ve glukokortikoidler gibi) bulunur (22, 48).

### **3.3.2.Lipoprotein Tipleri:**

Plazmada elektriksel yükleri, dansiteleri, molekül büyüklükleri, kolesterol, trigliserid ve fosfolipid oranları farklı olan başlıca 5 tip lipoprotein partikülü bulunur. Bunların her birinin miktarlarının dakik bir şekilde ölçümü pratik değildir. Bu nedenle daha kolay ve çabuk sonuca götüren kağıt veya ince tabaka kromatografisi ya da agaroz jeli üzerinde elektroforez yöntemleri ile yarı nicel analizleri yapılarak miktarları kabaca belirlenir (43, 49).

#### **3.3.2.1.Şilomikronlar:**

Besin kaynaklı trigliseridleri taşıyan en büyük moleküllu lipoproteinlerdir. Kitlesinin %84 kadarını trigliseridler ve %5'e yakın bir kısmını kolesterol oluşturur.

Yemekten sonra, yenilen yağ miktarı ile orantılı olarak incebarsak mukozasından absorbe edilen kolesterol ve trigliseridlerin apo-B 48 ile birleştirilmesi suretiyle oluşurlar ve ductus lymphaticus vasıtasıyla vena kavaya taşınırlar (21, 43).

Periferik dokulardaki kapillerlerin endoteline yerleşmiş olan lipoprotein lipaz tarafından trigliserid kısımları koparılır ve gliserol ile serbest yağ asitlerine ayrıştırılırlar. Geriye şilomikron kalıntısı kalır ve bu da karaciğer hücreleri tarafından kandan temizlenir (22, 31, 42).

Şilomikronlar plazmaya sütlü kahve görünüşünde bir bulanıklık verirler. Normal kişilerde aç iken alınan kanda şilomikron bulunmaz (21, 22, 43).

### **3.3.2.2.Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL):**

Daha küçük moleküllü lipoproteinlerdir. Yaklaşık %50 oranında endojen trigliserid ve %24 oranında kolesterol içerirler. Büyük kısmı karaciğerde serbest yağ asitleri ile gliserolün esterleştirilmesi ve apo-B 100 ile kombine edilmeleri suretiyle oluşturulur (43).

Diyette fazla karbonhidrat alınması bu öğelerin oluşumunu arttırarak VLDL yapımını arttırır. Dokulardaki kapillerlerden geçerken yapılarındaki trigliseridlerin lipoprotein lipaz tarafından hidroliz edilerek parçalanması sonucu ODL (orta dansiteli lipoproteinler) üzerinden LDL'ye dönüşürler. Familial hiperkolesterolemili hastalarda ilave olarak hipertrigliseridemi varsa, MI prevelansı, olmayanlara göre daha yüksektir (50).

### **3.3.2.3.Orta dansiteli lipoproteinler (ODL):**

Karaciğerden kana salıverilen VLDL'nin dokularda kapillerlerden geçerken lipoliz sonucu LDL'ye dönüşümü esnasında oluşan kısa ömürlü ara metabolitler olup LDL prekürsörüdürler. Molekül büyüklükleri bu iki lipoprotein arasında yer alır. Söz konusu dönüşüm normal durumda hızlı bir şekilde olduğu için plazmada ODL düzeyi düşüktür. Kanda ODL düzeyinin artması ateroskleroz ve KKH gelişmesini hızlandırır (22, 43).

### **3.3.2.4.Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL):**

VLDL'den dönüşüm sonucu oluşan daha küçük molekül ağırlıklı lipoproteinlerdir. %46 kolesterol ve %11 trigliserid içerirler. Plazmadaki en önemli kolesterol taşıyıcısıdır. Plazmadaki total kolesterolün %60-75'i bu fraksiyon içindedir. Molekül yapısı küçük olduğu için plazmaya bulanık bir görünüm vermez (31, 46, 50).

Karaciğer ve diğer bazı hücrelerde katabolize edilmek suretiyle kandan uzaklaştırılır. Katabolize eden hücrelerin stoplazma membranı üzerinde LDL reseptörleri bulunur, LDL'ler reseptör aracılı transport ile hücrelere girerler (43, 51).

Hücrelerde LDL reseptörü sentezi bir feed back mekanizma ile düzenlenir: Karaciğer hücresi içinde kolesterolün safra asitlerine dönüşümünün artması

(kolestiramin verilenlerde olduğu gibi) ya da kolesterol biyosentezinin inhibisyonu sonucu (lovastatin verilenlerde olduğu gibi) hücre içinde kolesterol düzeyi düşerse, LDL reseptörü sentezi artar. Buna bağlı olarak hücrelerin yüzeyinde LDL reseptörü sıklığı artar, LDL girişi ve hücre içinde LDL katabolizması hızlanır (42, 52).

Plazmadaki LDL düzeyi ve LDL/HDL oranı ile ateroskleroz ve KKH gelişmesi arasında yakın bir ilişki vardır (52). Plazmada LDL düzeyinin normal olarak 130 mg/dL'nin altında olması gerekir. LDL düzeyi 130-150 mg/dL değerleri arasında ise sınırda yüksek LDL bulunduğu kabul edilir ve bu son durumda KKH veya onunla ilgili risk faktörleri yoksa diyetle tedaviye gerek yoktur (53). LDL düzeyinin 160 mg/dL'nin üzerinde olması daima anormal bir durum olup özellikle ateroskleroz ve onunla ilişkili KKH gelişmesi için bir risk faktörü teşkil eder (47, 53).

LDL'nin daha yoğun ve daha küçük çaplı olan B tipi ile daha az yoğun ve daha büyük çaplı A tipi vardır. B tipi peroksidasyona daha yatkındır ve daha fazla aterojenik olduğu kabul edilir (44, 47).

LDL kolesterol düzeyi direkt olarak ölçülemez; trigliserid düzeyi 400 mg/dL veya daha düşük olanlarda Friedwald formülüne göre şu şekilde hesaplanır:

$$\text{LDL} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{trigliserid}/5) \quad (53, 54).$$

### **3.3.2.5.Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL):**

En küçük moleküllü olan ve yüksek oranda protein içeren lipoproteinlerdir. %22 fosfolipid, %20 kolesterol ve %10'dan az trigliserid içerirler. Plazmadaki kolesterolün %20-25'ini taşırlar. HDL'ler trigliseridlerin ve kolesterolün plazmadan temizlenmesinde (klerensinde), kolesterolün dokulardan karaciğere geri taşınmasında ve metabolizmasında önemli rol oynarlar (22, 43).

HDL'lerin farklı dansite gösteren 3 alt tipi (subfraksiyon) vardır: HDL 1, HDL 2, HDL 3. HDL 1 kolesterolden zengin diyet alan insanlarda ve deney hayvanlarında belirir ve ateroskleroz oluşmasını hızlandırır. HDL 2 ve HDL3 ise HDL'nin, plazmanın lipidlerden temizlenmesi görevinden sorumlu olup anti-aterojenik etkinlik gösterirler. Plazmadaki HDL'nin büyük kısmını bu iki tür oluşturur (22, 42).



HDL'ler lipoproteinlerin yapısına giren çeşitli apoprotein türleri için depo görevi yapar ve lipidlere apoproteinlerini transfer ederek onların katabolizmalarını artırır (55).

HDL2 ve HDL3 düzeyi yüksek kişilerde ateroskleroz insidansının düşük olduğu, tersi durumda ise ateroskleroz insidansının ve ateroskleroza bağlı morbidite ile mortalitenin yüksek olduğu saptanmıştır (25, 55). Başka bir deyişle plazmada HDL düzeyinin 35 mg/dL'nin altında olması, ateroskleroz ve onunla ilişkili olan KKH gelişmesi için bir risk faktörüdür. Öte yandan, bu değerin 60 mg/dL veya daha yüksek olması KKH'ye karşı koruma sağlar, riski azaltır (56).

Ateroskleroz riskini değerlendirmek için en önemli biyokimyasal parametre plazmada ölçülen LDL ve HDL değerlerinden ziyade LDL/HDL (özellikle HDL2) oranıdır (57). Plazma HDL düzeyi ile trigliserid düzeyi arasında ters orantı vardır. Trigliserid düzeyi yükselince HDL trigliserid zenginleşir, hepatik trigliserid lipaz tarafından yıkımı artar ve düzeyi azalır (22, 43).

Antiaterojenik etkinlik yönünden en etkili fraksiyon olan HDL2'nin iki alt tipi mevcut olup, HDL 2A ve HDL 2B diye adlandırılırlar. HDL2 alt tipleri ile HDL3, aralarında bir siklus oluşturur. Karaciğer hücreleri ve ince barsak epitelyum hücreleri HDL'yi sentez edip salgırlar. Bu, karaciğer dışı dokulardan çıkan ve lipoprotein katabolizması sonucu oluşan serbest kolesterolü esterleştirerek onunla birleşir ve böylece plazmadaki ana HDL şekli olan HDL 2A'ya dönüşür. HDL 2A'da VLDL ile karşılıklı değiş tokuş reaksiyonuna girer. Böylece VLDL'den trigliseridleri alır ve ona kolesterol esterlerini verir (22, 42, 43). Sonuçta trigliserid zenginleşmiş ve kolesterolden fakirleşmiş olan HDL 2B oluşur. O da karaciğer hücrelerine girerek orada hepatik trigliserid lipaz tarafından HDL 3'e çevrilir ve siklus sonlanır. Bu siklusun fonksiyonel önemi, devamlı kolesterol pompalamasıdır (43).

Düzenli egzersiz yapanlarda veya az miktarda da olsa (günde 30 gramdan az) sürekli alkol alanlarda HDL düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. İlginç olarak epidemiyolojik incelemeler bu kişilerde KKH insidansının düşük olduğunu göstermiştir, ancak alkole bağlı karaciğer hastalığı olduğunda HDL normal düzeyin altına düşer. Günlük alkol alımı 30 gramı geçerse, hipertrigliseridemi ortaya çıkar (42).

Sigara içme, obezite, diyabet, hareketsiz yaşam, hipertrigliseridemi, genetik faktörler (primer hipoalfalipoproteinemi gibi), androjenler, anabolik steroidler, androjenik yan tesirli progesteronlar (bazı kombine oral kontraseptif haplar gibi) ve beta adrenerjik blokörler HDL düzeyinde azalma yaparlar (58). Diyetle satüre (doymuş) yağlar yerine, poliansatüre yağların (mısır yağı gibi) konulması plazmada hem LDL, hem de HDL düzeyini düşürürken, doymuş yağ yerine monoansatüre yağların konulması (zeytin yağı gibi) HDL'ye dokunmaksızın sadece LDL düzeyini düşürür (59).

### **3.3.3. Apoprotein Reseptörleri:**

Karaciğerden salıverilen veya ince barsaklarda oluşan çeşitli lipoproteinlerin kandan uzaklaştırılmaları, yani vücuttaki çeşitli hücrelere girmeleri, hücrelerin membranı üzerinde yerleşmiş olan özel apoprotein reseptörleri aracılığı ile olur (reseptör aracılı endositoz). Bu reseptörler kendilerine uyan apoprotein türünü içeren lipoproteinlere yüksek afinite gösterirler. Bu olay uygun lipoprotein türlerinin plazmadan alınıp, plazmanın temizlenmesini ve lipoproteinlerin hücre içinde yıkımını sağlar. Hücreler için gerekli kolesterol ve diğer lipidler bu şekilde sağlanmış olur (60).

Bunlar sayesinde apoprotein B taşıyan LDL'ler ile apoprotein E taşıyan VLDL'ler ve şilomikron kalıntıları karaciğer hücreleri ile diğer bazı hücrelere girebilirler. HDL'ler fazla sayıda apoprotein türü içerdikleri için hücrelere çok kolay girebilirler (61).

Apoprotein reseptörleri hücrelerin yüzeyindeki kapalı çukurlarda (coated pits) kümelenmişlerdir. Buralardaki reseptörler lipoprotein moleküllerini çepeçevre sararak (invajinasyon), vezikül şeklinde sitoplazma içine sokarlar. Veziküller stoplazma içinde birleşerek endozomları oluştururlar. Endozomlar içinde, reseptörler lipoproteinden ayrılırlar ve hücre yüzeyine geri dönerler. Lipoprotein molekülleri ise lizozomlara aktarılıp orada parçalanırlar. LDL'de açığa çıkan kolesterol hem membranların sentezinde kullanılır, hem de hücrenin kolesterol dengesi ile ilgili olayları etkileyerek hücreye kolesterol alımını, sentezini ve depolanmasını düzenler (42, 43, 60)

Hücre içinde LDL'den açığa çıkan kolesterolün düzenleyici etkinliği, kısmen LDL reseptörü sentezi düzeyinde, kısmen de diğer düzeylerde olur. Yani kolesterol:

1-Hücresinin LDL reseptör bölgesini suprese ederek, reseptör proteinini sentezini yavaşlatır, böylece membrandaki reseptör sayısını azaltarak hücreye dışarıdan kolesterolün aşırı derecede alınmasını engeller.

2-Asetil KoA'dan kolesterol sentezlenmesinde hız kısıtlayıcı basamağı katalize eden HMG-KoA redüktaz geninin transkripsiyonunu suprese ederek kolesterol sentezini inhibe eder.

3-Hücredeki açıl KoA-kolesterol transferazı aktive eder ve böylece kendisinin esterleşerek depo edilmesini artırır.

Hızlı ateroskleroz gelişmesinin eşlik ettiği familial hiperkolesterolemi, mutant LDL reseptör geni ile ilgilidir. Bu gen bakımından homozigot olan kimselerin hücrelerinde LDL reseptörü oluşmaz, heterozigot olanlarda ise az sayıda (normalin yaklaşık yarısı kadar) oluşur. Buna bağlı olarak plazma total kolesterol ve LDL düzeyi birinci durumda normalin altı katı, ikinci durumda ise iki, üç katı olabilir (22, 43, 61).

### **3.3.4.Lipoprotein a: Lp(a):**

Fosfolipidler, kolesterol ve apolipoprotein-B 100 türevinden oluşan LDL benzeri moleküler yapıya sahip olan bir lipoproteinlerdir. Molekülün LDL molekülünden farkı, apo a adlı bir apoprotein içermesidir. Bu madde LDL'nin apolipoprotein-B 100 kısmına bir disülfür köprüsü ile bağlanmıştır (62).

Genetik yapıya bağlı olarak Lp(a)'nın plazmadaki konsantrasyonu 1000 keze kadar varabilen bir oranda değişir (kimyasal olarak ölçülebilen değerden 100 mg/dL'ye kadar). Lp(a)'nın 30 mg/dL (immünoassay yöntemi ile ölçüldüğünde) sınırının üstünde olması aterosklerotik vasküler hastalık riskini artırır (63). İnsanların %20 kadarında yükselmiş Lp(a) düzeyi saptanmıştır. KKH olgularının yaklaşık %15'inde familial Lp(a) yüksekliği bulunmuştur (64).

Molekülün özgül üyesi olan apo a, yapıcı plazminojenin serin proteaz bölümüne benzer, fakat plazminojenin doku plazminojen aktivatörünün bağlandığı noktasını içermez (65).

### **3.4.Hiperlipideminin Belirlenmesi ve Tedavi Kılavuzu: ATP III:**

Framingham kalp çalışması koroner kalp hastalığı, inme, ve diğer kardiyovasküler hastalıkların nedenlerinin anlaşılmasında önemli katkılarda bulunmuştur. Framingham kalp çalışmasında, sigara kullanımı, hipertansiyon, yüksek serum kolesterolü ve diğer kolesterol fraksiyonları, düşük HDL seviyeleri ve diabetes mellitus gibi major risk faktörleri geniş kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda ilerleyen yaş faktörünü de kapsamaktadır. Framingham risk skorlaması koroner kalp hastalıkları için bütün risk faktörlerini dikkate almaz. Küçük LDL partikülleri, lipoprotein a, koagülasyon faktörleri, homosistein ve trigliseridler bu çalışmanın kapsamında değildir. Bu risk faktörlerinin tümü, tam olarak major risk faktörlerinden bağımsız değildir ve bazılarının klinik uygulamada kolayca kullanılabilirliği yoktur (66).

ATP I (adult treatment panel I), LDL kolesterol  $\geq 160$ mg/dL olan veya sınırda yüksek hastalarda (130-159 mg/dl) ve çoklu (+2) risk faktörü olan hastalarda, koroner kalp hastalığının primer önlenmesi için bir strateji taslağı çıkarmıştır (67).

ATP II koroner kalp hastalığı mevcut kişilerde LDL kolesterolün sıkı takibi stratejisine bir ekleme yapıp bu yaklaşımın önemini teyit etmiştir. ATP II koroner kalp hastalığı olan kişilerde LDL kolesterolün  $\leq 100$  mg/dL altında tutulmasını hedef olarak belirlemiştir (66, 67).

ATP III, ATP I ve ATP II'yi dayanak alıp, son zamanlardaki klinik kanıtlara dayalı olarak bazı gruplarda daha yoğun LDL düşürücü tedaviyi programa eklemiştir.

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) kolesterol tedavisindeki bilimsel gelişmeleri dikkate alarak, periyodik bir şekilde erişkin tedavi panelini (ATP) yenilemektedir. ATP III (2001) son klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanmasına rağmen, yine de çekirdeğini ATP I (1988) ve ATP II (1993) oluşturmaktadır (66, 67, 68).

LDL yüksekliğinin KKH'nın ana nedeni olması ve son klinik çalışmalarda LDL düzeyini düşürücü tedavinin KKH riskini de anlamlı derecede azalttığına ortaya konulmasından sonra, ATP III'te LDL düzeyini düşürmeyi, kolesterol düşürücü tedavinin primer hedefi olarak kabul etmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1. ATP III'e göre lipid ve lipoprotein sınıflaması**

<b>LDL Kolesterol</b>	
<100 mg/dl	Optimal
100-129 mg/dl	Optimale yakın veya üzerinde
130-159 mg/dl	Sınırdan Yüksek
160-189 mg/dl	Yüksek
>190 mg/dl	Çok yüksek
<b>Total Kolesterol</b>	
<200 mg/dl	Makul, arzu edilen
200-239 mg/dl	Sınırdan yüksek
≥240 mg/dl	Yüksek
<b>HDL Kolesterol</b>	
<40 mg/dl	Düşük
≥60 mg/dl	Yüksek

ATP III'ün özelliği, olguları major kardiyak olay gelişme riski açısından kategorilere ayırması ve çoklu risk faktörü bulunanlara primer korumaya yönelik getirdiği yeniliklerdir. Çoklu risk faktörü olan kişilerin çoğu relatif olarak KKH için yüksek riske sahiptir ve yoğun LDL düşürücü tedaviden faydalanmaktadır (68).

En yüksek riskli grubu KKH ya da KKH risk eşdeğerleri olanlar oluşturmaktadır (Tablo 2) ve bu grubun gelecek 10 yılda majör koroner olay (MI veya kardiyak ölüm) geçirme riski yüksektir (>%20). İkinci kategoriyi çoklu (≥2) ciddi risk faktörü bulunan ve 10 yıllık majör koroner olay riski orta derecede (%10-20) olanlar oluşturmaktadır. Üçüncü kategori ise 0-1 majör risk faktörü olanlardan oluşmaktadır. Bu gruptakilerin 10 yıllık koroner olay geçirme riski düşüktür (<%10). Farklı risk kategorilerindeki olguların LDL tedavi hedefleri farklıdır (Tablo 3) (56, 68)

**Tablo 2. Koroner kalp hastalığı risk eşdeğerleri**

Aterosklerozun diğer klinik formları
-Periferik damar hastalığı
-Abdominal aort anevrizması
-Semptomatik karotis arter hastalığı
-Diabetes mellitus
-Majör kardiyak olay için 10 yıllık riski %20'nin üzerine çıkaran multipl risk faktörlerinin varlığı

**Tablo 3. Farklı risk gruplarında terapötik yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi hedefleri**

Risk grubu	LDL hedefi (mg/dl)	ilaç tedavisi için LDL sınırı
KKH ve KKH risk eşdeğeri	<100	≥130
Multipl (≥2) risk faktörü	<130	10 yıllık risk %10-20 ≥130 10 yıllık risk <%10 ≥160
0-1 risk faktörü	<160	≥190

Klinik KKH veya aterosklerotik hastalığın diğer formlarının bulunmadığı kişilerde, koroner olay riski iki basamakta belirlenir:

- 1-Majör risk faktörleri taşıyanlar (Tablo 4)
- 2-Çoklu (≥2) risk faktörüne sahip olanlar.

**Tablo 4. LDL tedavi hedeflerini etkileyen majör risk faktörleri**

Majör risk faktörleri
-Sigara içme
-Hipertansiyon ( KB ≥ 140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi uygulanımı)
-HDL düşüklüğü(<40 mg/dl)
-Ailede erken yaşta KKH bulunması birinci derecede erkek akrabada <55 yaş öncesi KKH birinci derecede kadın akrabada <65 yaş öncesi KKH
-Yaş (erkek ≥45 yıl; kadın ≥55 yıl)

10 yıllık koroner olay riski Framingham Skorlamasından yararlanılarak erkek ve kadınlar için ayrı ayrı hesaplanır ve olgular riski yüksek, orta ve düşük olmak üzere 3 alt gruba ayrılır. 0-1 majör risk faktörü belirlenenlerde risk skorlaması gerekmez, çünkü 10 yıllık koroner olay riski, çok yüksek LDL varlığı gibi ender durumlar dışında nadiren yoğun müdahale gerektirecek düzeylere ulaşır.

ATP III öncelikli risk sınıflamasından sonra, KKH oluşumunu etkileyen ancak majör bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmeyen diğer faktörleri de tedavi hedefi olarak belirlemiştir. Hayat tarzı faktörleri ve göreceli yeni risk faktörü olarak sınıflanan bu faktörler doğrudan bir tedavi hedefidir ancak LDL tedavi hedefini belirlemede kullanılmaz (Tablo 5).

**Tablo 5. Risk faktör kategorileri**

<b>Risk faktör kategorileri</b>
-Major bağımsız risk faktörleri
-Yaşam tarzı risk faktörleri
• obezite (VKI>30 kg/m <sup>2</sup> )
• fiziksel inaktivite
• aterojenik diyet
-Göreceli yeni risk faktörleri
• lp(a)
• homosistein
• glukoz intoleransı
• subklinik ateroskleroz
• protrombotik faktörler
• proinflamatuvar faktörler

ATP III; metabolik sendromu, primer hedef olan LDL düzeyine ulaşıldıktan sonra, risk düşürücü tedavinin sekonder hedefi olarak belirlemiştir (54, 68).

Dislipidemi tedavisine başlanmadan önce sekonder dislipidemi sebepleri (diabetes mellitus, hipotiroidi, böbrek yetersizliği, obstrüktif akciğer hastalığı, ilaç kullanımı vb.) klinik ve laboratuvar olarak araştırılmalıdır. Ancak sekonder dislipidemi sebepleri dışlandıktan veya uygun şekilde tedavi edildikten sonra dislipidemi sürüyorsa tedavi programına alınmalıdır.

### **3.4.1.LDL düşürücü tedavinin başlıca 2 ana yaklaşımı vardır:**

1-Terapötik yaşam tarzı değişiklikleri: Başlıca diyet, kilo kontrolü ve aktivite azlığının önlenmesinden oluşmaktadır. Terapötik yaşam tarzı değişikliklerinde tedavi başlangıcından itibaren önerilen diyet, lipid içeriği açısından, ATP II'deki 2. basamak diyetine benzer. Ancak bu diyete LDL düşürücü etkiyi güçlendiren bitkisel stanol/steroller ve çözünebilir liflerinde eklenmesi önerilmektedir.

2-LDL düşürücü ilaç tedavisi.

### **3.4.2.SPESİFİK DURUMLAR:**

#### **3.4.2.1.Çok yüksek LDL (> 190 mg/dl):**

Bu kişilerde genellikle hiperkolesteroleminin genetik bir formu vardır. Bu hastalıklar sıklıkla kombine ilaç tedavisi gerektirirler. Benzer şekilde etkilenmiş aile bireylerini belirlemek için tarama yapılmalıdır (22, 53, 68).

#### **3.4.2.2.Trigliserid Yüksekliği:**

Prospektif çalışmaların son metaanalizleri trigliserid yüksekliğinin de KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.

ATP III trigliserid seviyelerinde ve tedavi hedeflerinde değişiklik yapmıştır. Çok yüksek trigliserid düzeyleri varlığında akut pankreatit riski nedeniyle agresif tedavi ve diyet (total yağdan alınan kalori=total kaloringin  $\leq$  %15'i) gerekir (68, 69).

Trigliserid yüksekliğinin KKH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmesi, trigliseridden zengin lipoproteinlerin aterojenik olduğunu düşündürmektedir. Trigliseridden zengin lipoproteinler kalıntı lipoproteinlere metabolize olmaktadır. VLDL, aterojenik kalıntı lipoproteinlerin en kolay ölçülebilen formudur. Dolayısıyla VLDL, trigliserid yüksekliği bulunanlarda kolesterol düşürücü tedavinin sekonder hedeflerinden biri olarak belirlenmiştir (Tablo 6). Non-HDL kolesterol tedavi hedefi, LDL tedavi hedefine 30 eklenerek tespit edilmektedir (Tablo 7). (68, 70).



---

**Tablo 6. Trigliserid yüksekliği**

---

Non-HDL kolesterol: Sekonder Hedef

Non-HDL kolesterol: Total kolesterol-HDL

VLDL: Lipoproteinlerin aterojenik kalıntılarını ifade eder

VLDL, trigliserid >200 mg/dl (özellikle 200-499) ise tedavinin sekonder hedefidir

Non-HDL kolesterol hedefi: LDL+30 mg/dl

---

---

**Tablo 7. Non-HDL kolesterol hedefleri**

---

Risk Grubu	Non-HDL kolesterol hedefi (mg/dl)
KKH ve KKH risk eşdeğeri	<130
Multipl ( $\geq 2$ ) risk faktörü	<160
0-1 risk faktörü	<190

---

**3.4.2.3. HDL Düşüklüğü (<40 mg/dL):**

ATP III, KKH'nın güçlü ve bağımsız bir prediktörü olan HDL düşüklüğü için sınır değeri 40 mg/dL'ye yükseltmiştir.

ATP III HDL için spesifik bir hedef belirlememiştir, çünkü HDL'yi yükseltmenin KKH riskini düşürdüğü konusunda klinik çalışma sonuçları yeterli değildir. Halen klinikte kullanılmakta olan lipid düşürücü ilaçlar da HDL'yi anlamlı derecede yükseltmemektedirler. Bütün bunlara rağmen, seyrek olarak fibrat veya nikotinic asit tedavisi gerekli olabilmektedir (68).

**3.4.2.4. Diyabetik Dislipidemi:**

Diğer risk faktörleri ile yakın ilişkisi ve diyabetiklerde MI mortalitesinin yüksek olmasından dolayı, diyabet KKH risk eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (22, 68).

**3.4.2.5. Diğer:**

Rutin kolesterol taraması 20 yaşından sonra başlar. Genç erişkinlerde genellikle yoğun risk faktörü varlığında KKH ortaya çıkar.

LDL düşürücü tedavinin faydası ile ilgili en güçlü kanıt orta yaşlı (35-65 yaş) erkeklere aittir. Lipid düşürücü tedavinin yararları yaşlılıkta da devam eder.

Postmenapozal kadınlarda sekonder korumada hormon tedavisinin etkisi şüphelidir, ancak klinik çalışmalarda statin tedavisi etkili bulunmuştur. ATP III çeşitli etnik gruplara uygulanabilir (51, 68).

### **3.4.3.Kadınlarda Hiperlipidemi:**

KKH Amerikan kadınları arasında, morbidite ve mortalite açısından ön sıralarda yer alır. Sigara içme oranı, kadınlarda erkeklerden daha azdır. Obesite prevalansı %25 gibi yüksek bir orandadır ve giderek artmaktadır. Kadınların fiziksel aktivitelerinde de düzensizlik vardır. 45 yaş üzeri kadınların yaklaşık olarak %52'si yükselmiş kan basıncına, 55 yaş üzeri kadınların %40'ı ise yükselmiş serum kolesterol seviyelerine sahiptir .

#### **3.4.3.1.Amerikan kalp birliği (AHA) ve Amerikan kardiyoloji birliği'nin (ACC) Kadınlarda Risk Azaltıcı Önerileri:**

##### **3.4.3.1.1.Yaşam Tarzıyla İlgili Faktörler ve Amaçlar**

###### **1) Sigara Kullanımı:**

- a) Sigarayı Bırakma
- b) Pasif sigara kullanımından kaçınma

###### **2) Fiziksel Aktivite:**

- a)Haftanın her günü en az 30 dakika veya daha fazla fiziksel aktivite
- b)Kardiyovasküler olay geçirmiş olanlarda doktor kontrolünde, evde egzersiz programları veya ikincil önleme programları

###### **3) Beslenme:**

a)AHA Basamak I (Sağlıklı Kadın): Yağ oranı <%30 olmalı, %8-10'u doymuş yağ içermeli, kolesterol düzeyi <300 mg/dL olmalı

b)AHA Basamak II (Kardiyovasküler hastalığı bulunan veya kolesterolünün düşürülmesine ihtiyaç duyulanlar): Yağ oranı <%30 olmalı, %7'si doymuş yağ içermeli, kolesterol düzeyi <200 mg/dL olmalı.

c)NaCl (tuz) alımı: Günde 6 gram olup kan basıncı yüksek kadında oldukça katı sınırlama gereklidir.

d)Günde 25-30 gram lifli besin alımı

e)Her gün 5 porsiyon sebze ve meyve tüketmek

###### **4) Kilo Kontrolü:**

- a)Arzu edilen kiloda olmak
- b)Hedef vücut kitle indeksi (18.5 ve 24.9 kg/m<sup>2</sup> )
- c)Arzulanan bel çevresinde olmak (<80 cm )

**5) Psikososyal Faktörler:**

- a)Stresli durumlara pozitif adaptasyon
- b)Yaşam kalitesinin geliştirilmesi
- c)Sosyal bağlantılar kurulması ve geliştirilmesi

**3.4.3.1.2.Risk Faktörleri ve Amaçlar:**

**1) Kan Basıncı:**

- a)Kan basıncını <140/90 mmHg'nin altına düşürmek ve eğer tolere edilebiliyorsa optimal 120/80 mmHg'da tutmak
- b)Gebe kadınlarda tedavinin amacı yükselmiş kan basıncının kısa dönem risklerini minimize etmek

**2) Lipidler, Lipoproteinler**

- a)Kardiyovasküler hastalığı olmayan kadında
  - 1-Daha düşük risk (<2)'de LDL'yi <160 mg/dL tutmak
  - 2-Daha yüksek risk (≥2)'de LDL'yi <130mg/dL tutmak
- b)Kardiyovasküler hastalığı olan kadında
  - LDL ≤100mg/dL, HDL >35mg/dL, Trigliserid <200mg/dL

**3) Diabet:**

- a)Amaçlanan kan glukozu
  - preprandial: 80-120 mg/dL
  - uyuma zamanı: 100-140 mg/dL
- b)Amaçlanan Hb A1C <%7
- c)LDL <130 mg/dL (optimal <100 mg/dL)
- d)Trigliseridler <150mg/dL
- e)Kan basıncı kontrolünün sağlanması

**3.4.3.1.3.Farmakolojik Müdahaleler**

**1)Hormon replasman tedavisi**

- a)Tedaviye başlama ve sürdürme aşamasında tedavinin yararları potansiyel risklerden fazla olmalıdır.

b)Dikkatli hasta seçimi ile yan etki riski minimale indirilir.

## **2)Oral kontraseptifler**

a)Gebeliği önleyerek kardiyovasküler yan etkileri azaltmak

b)Östrojen ve progesteronun en düşük düzeyini kullanmak

**3)Antikoagülan ve antiplatelet ajanlar:** Kardiyovasküler hastalığı olan kadında klinik trombotik ve embolik olayların önlenmesi

**4)Beta blokörler:** Myokard infarktüsünden sonra reenfarktüs hızını, ani ölüm insidansının ve toplam mortalitenin azaltılması

**5)Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri:** MI geçirmiş ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar arasında morbidite ve mortaliteyi düşürmek (71, 72, 73).

Farish ve arkadaşlarının (74) yaptıkları bir çalışmada postmenopozal hormon replasman tedavisi alan kadınları yalnız östradiol alan ve androjenik progesteron olan norethisterone ile kombine östradiol alanlar olmak üzere 2 gruba ayırarak, HDL düzeylerine bakılmak suretiyle kıyaslamışlardır. Sonuçta östradiolün HDL düzeyine istatistiksel açıdan anlamlı bir katkı sağladığını ve norethisteronun ise HDL düzeyi üzerinde zıt yönde etki gösterdiğini saptamışlardır. Farish, Fletcher ve arkadaşlarının (75) yaptıkları başka bir çalışmada ise oofektomili 21 kadın 24 hafta boyunca serum lipoprotein seviyeleri açısından takip edilmiştir. İki gruba ayrılan hastalardan birinci gruba konjuge equine östrojen preparatı, diğer gruba ise kombine preparasyon (günlük konjuge equine östrojen ve her sikusun son 12 günü dl-norgestrel) uygulanmıştır. Konjuge equine östrojen uygulanan 1. grubun trigliserid ile HDL düzeylerinde anlamlı bir artış ve LDL düzeyinde azalış gözlenirken, diğer grupta yalnızca LDL düzeyinde bir azalma gözlenmiştir.

Koroner kalp hastalıklarının önlenmesi için kullanılması önerilen antihipertansif ajanlar, statinler gibi lipid düşürücü ajanlar ve aspirin 65 yaş ve üzerindeki popülasyonda genç yaş gruplarına göre daha fazla etkilidir. Bu ajanların 75 yaş ve üzerindeki popülasyonda kullanımı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Bu ajanların maliyeti de oldukça yüksektir (76).

Gotto'nun yaptığı bir çalışmada (77) yaklaşık 97 milyon Amerikalı erişkinin total kolesterol konsantrasyonunun  $\geq 5.2$  mmol/L (200mg/dL) ve yaklaşık 38 milyon erişkinin ise  $\geq 6.2$  mmol/L (240 mg/dL) gibi değerlere sahip olduğunu tespit etmiştir. Bu değerler NCEP limitlerinin üzerindedir. Koroner kalp hastalıkları Amerikan

kadın ve erkeklerinde mortalite nedenleri arasında hala üst sıralarda yer almaktadır. 1984 ve 1994 yılları arasında KKH'dan ölümlerin %28.6 oranında azaldığı gözlenmiştir. Bunun nedeni primer ve sekonder önleme çalışmalarının yaygınlaşmasıdır. Klinik tecrübeler lipid seviyelerinin aşağı çekilmesinin bu konuda önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Ancak lipid düşürücü tedavinin maliyetinin yüksek olması agresif şekilde lipid düzeylerinin düşürülmesi çabalarını oldukça kısıtlamaktadır .

Kreisberg ve Oberman tarafından yapılan bir genel değerlendirme çalışmasında (78) varılan sonuçlar şöyledir:

a)Koroner ateroskleroz kompleks, difüz, multifokal, inflamatuvar vasküler bir hastalıktır.

b)Ateroskleroz çocukluk çağında başlar, obesitenin yaygınlığı, metabolik sendrom ve tip II diyabet gibi durumlarda dışı vurumu çok daha erken olur.

c)Optimal lipid seviyeleri: LDL-C seviyeleri 100 mg/dL HDL-C seviyeleri 40 mg/dL'nin üzerinde ve trigliserid seviyeleri 150 mg/dL'nin altında olmalıdır.

d)Diyabetliler ve periferik arter hastalığına sahip kişilerin koroner kalp hastalığı açısından yüksek riskli kabul edilerek agresif lipid düşürücü tedavi başlanmasına gereksinimleri vardır.

e)Diyet ve egzersiz gibi terapötik yaşam stili değişiklikleri lipid/lipoprotein anormallikleri, obesite, metabolik sendrom ve tip II diabet gibi durumlarda kritik bir role sahiptir.

f)Farmakolojik tedavi başlanması klinik durumun aciliyetine bağlıdır.

g)LDL-C'nin yalnızca statin tedavisi veya statinlerin diğer hipolipidemik ilaçlarla kombinasyonu neticesinde düşürülmesi %50-70 vakada mümkündür.

h)Antioksidan vitaminlerin tedaviye eklenmesi koroner kalp hastalığı kliniğinde ek bir iyileşmeye sebep olmaz.

ı)Folat ile homosistein verilmesi yada tedaviye vitamin B6, B12 eklenmesinin koroner kalp hastalığı kliniğinde bir iyileşme yaptığı gösterilememiştir.

#### 4-GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) AS'ye başvuran göğüs ağrılı hastalardan, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olanlar çalışmaya alınmıştır. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilmiş, yazılı ve sözlü onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir. Eğer hasta konuşamayacak durumda ise, onay hasta yakınlarından alınmıştır. Acil servis çalışanları için bilgilendirme toplantısı yapılmıştır. Çalışma için etik kurul 20/05/2004'e 6/17 nolu onayı alınmıştır

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı kabul etmek
- 20 yaş üzeri olmak
- En az 6 saatlik açlık süresine sahip olmak
- Göğüs ağrısı ile acil servise başvurmuş olmak

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- 20 yaşın altında olmak
- Çalışmaya katılmayı reddetmek

Çalışma 201 göğüs ağrılı hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların acil servise gelişlerinde demografik özellikleri, öykü ve fizik muayene bulguları hazırlanan forma kaydedilmiştir. Hastaların ağrısı tipik ve atipik olarak sınıflandırılmıştır. Göğüs ağrısının tipik özellikleri aşağıda belirtilmiştir. Bu hastalarda lipid profiline (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid) bakılmıştır. Ek olarak CK, CK-MB, serum elektrolitleri de çalışılmıştır. Bu hastalar acildeki gözlemleri esnasında seri EKG takibine alındılar. Öyküsü tipik, enzimleri yüksek, EKG değişikliği olan gruplardan kardiyoloji konsültasyonu istenmiştir Sonraki akıbetleri formlara kaydedilmiştir. Göğüs ağrısının tipik olup olmadığına acil servis asistanları karar verdiler.

Bu çalışma acil servise atipik göğüs ağrısı ile gelen hastalarda, akut koroner sendrom, unstable angina vb, durumlarının atlanmasını önlemek için, acilde mevcut olanaklara ek olarak lipid profilinden de yararlanmayı amaçlamaktadır. Bu yönüyle orjinallik göstermektedir. Toplumumuzdaki beslenme alışkanlıkları ile ilintili olarak, lipid düzeylerinin (total kolesterol, LDL) yüksek çıkmasını beklemekteydik. Ayrıca amacımız acil servise göğüs ağrısı ile gelen bu hastaların lipid profilini çıkararak çok erken dönemde, kardiyovasküler hastalıklar açısından taşıdıkları riskleri belirlemek ve tedavilerine daha erken başlamaktır.

İstatistiksel analiz SPSS 12,0 paket programı kullanıldı Lipid profilinin göğüs ağrısı tipik olan ve olmayan iki grup arasında farklılık gösterip göstermediği, yaş, cinsiyet, demografik özellikler ile aralarında nasıl bir bağlantı olduğu araştırılmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ortalama,  $\pm$  standart sapma ve yüzde ile ifade edilmiştir. Değişkenler arasında ilişkinin değerlendirilmesinde pearson korelasyon analizi ve gruplar arasında farkın değerlendirilmesinde ilişkisiz örneklem için T testi kullanıldı.  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## 5- BULGULAR

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Mayıs-Ekim 2004 tarihleri arasında başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 201 göğüs ağrılı hasta alındı.. Başvuran hastaların 78'i (%38,7) kadın, 123'ü (%61,3) ise erkekti. Hastaların 94'ünde (%46,1) göğüs ağrısı tipik, 107'inde (%52,5) ise atipikti.. Hastaların yaş ortalaması  $47,56 \pm 14,6$  (min: 17, max: 87) idi.

Göğüs ağrısı ile AS'ye başvuran hastalar göğüs ağrısı gözlem ünitesine alındı, damar yolu açıldı. Monitorize edilip oksijen başlandı, seri EKG takibi yapıldı ve biyokimyasal parametreleri (glukoz, AST, ALT, CK, CK-MB, Üre, Kreatinin) çalışıldı.

Ağrısı tipik ya da atipik olup EKG değişikliği olan hastalar kardiyoloji servisine yatırıldı. Ağrısı tipik olup EKG değişikliği olmayan hastalar ise 6 saat süresince gözlem altına alındı. Ağrısı tipik olup, EKG değişikliği olmayan, ancak kanıtlanmış iskemik lezyonu bulunan hasta grubu ise takip amaçlı olarak kardiyoloji servisine yatırıldı.

Göğüs ağrısı atipik olup, EKG takiplerinde değişiklik olmayan ve kardiyak enzimlerinde yükselme gözlenmeyen hastalar ise kardiyak enzim takibi amacıyla 12 saat sonra kan alınması için gelmeleri önerilerek taburcu edildi.

Kardiyoloji servisine yatan hastalardan ve AS'de değerlendirilme neticesinde taburcu edilenlerden 12 saatlik açlık süresi sonunda lipid profili çalışılmak üzere kan alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların lipid düzeyleri NCEP ATP-III (National Cholesterol Education –Adult Treatment Panel III)'ün kararları göz önüne alınarak düzenlendi. LDL kolesterol için 160 mg/dL'yi, total kolesterol için 240 mg/dL'yi, HDL için 40 mg/dL'yi sınır olarak aldık.

Hastaların 16'sının (%7,8) diyabeti, 41'inin (%20,1) hipertansiyonu, 31'inin (%15,2) iskemik kalp hastalığı mevcut olup, 50'si (%24,5) sigara kullanıyordu. AS'ye göğüs ağrısı ile başvuran hastaların koroner arter hastalığı ile ilişkili özgeçmişleri Tablo-8'de gösterilmiştir.



**Tablo-8: Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların koroner kalp hastalığı ile ilişkili özgeçmişleri**

Özgeçmiş	sayı	Yüzde (%)
Diyabet	16	7,8
Doğumsal kalp hastalığı	1	0,5
Hipertansiyon	41	20,1
Kalp kapak hastalığı	12	5,9
Aort kapak replasmanı (AVR)	4	2
Mitral kapak replasmanı	7	3,4
AVR+MVR	1	0,5
İskemik kalp hastalığı	31	15,2
Konjestif kalp yetmezliği	15	7,4
PTCA	18	8,8
Stent uygulanmış	17	8,3
By-pass yapılmış	5	2,5
Aort yetmezliği	3	1,5
Mitral yetmezlik	13	6,4
Akut eklem romatizması	6	2,9
Mitral kapak prolapsusu	5	2,5
Sigara kullanımı	50	24,5

Hastaların ortalama sistolik kan basıncı  $132,44 \pm 26$  (min: 80, max: 280,00) mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı  $82,56 \pm 15$  (min: 34,00-max: 130,00) mmHg olarak bulunmuştur.

Hastaların ortalama yaş, vital bulguları ve biyokimyasal parametreleri Tablo-9’te verilmiştir.

**Tablo-9: Hastaların ortalama yaş, vital bulgular ve biyokimyasal parametreleri**

<b>Parametre</b>	<b>Ortalama±SD</b>
Yaş	47,56±14,64
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	132,44±25,99
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)	82,56±14,96
Nabız (/dk)	80,99±18,74
Solunum sayısı (/dk)	21,35±4,31
Glukoz (mg/dl)	112,70±48,56
SGOT (U/L)	37,22±35,18
SGPT (U/L)	36,48±24,06
Üre (mg/dl)	46,65±27,89
Kreatinin (mg/dl)	0,98±0,33
Kreatinin kinaz (U/L)	111,56±200,25
Kreatinin kinaz-MB (U/L))	19,98±11,96
Na (mmol/L)	137,85±9,75
K (mmol/L)	5,18±12,23
Ca (mmol/L)	9,34±0,66
Total bilirubin (mg/dl)	3,84±44,40
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,08±0,08
LDH (U/L)	225,15±79,60

Göğüs ağrısı tipik olanların ortalama HDL düzeyleri 38,00±10,7 mg/dL, ortalama LDL düzeyleri 174,83±90,3 mg/dL ve ortalama total kolesterol düzeyleri 210,83±55,0 mg/dL olarak bulundu.

Göğüs ağrısı tipik olan hastaların ortalama lipid, glukoz, enzim düzeyleri Tablo 10'da belirtilmiştir.

**Tablo-10: Göğüs ağrısı tipik olan hastaların ortalama lipid, glukoz, enzim düzeyleri**

<b>Lipid vb.</b>	<b>Ortalama±SD</b>
HDL	38,00±10,70 mg/dL
Total Kolesterol	210,83±55,00 mg/dL
Glukoz	117,22±57,17 mg/dL
LDL	174,83±90,28 mg/dL
VLDL	61,76±55,02 mg/dL
Trigliserid	225,54±140,99 mg/dL
Kreatin Kinaz	102,08±109,31 mg/dL
Kreatin Kinaz-MB	22,96±14,11 mg/dL

Göğüs ağrısı tipik olup HDL düzeyi düşük (<40 mg/dL) olan hastaların sayısı 60 (%63,8) ve LDL düzeyi yüksek (>160 mg/dl) olan hastaların sayısı 70 (%80,9)'dir. Göğüs ağrısı tipik olan grupta 28 (%29,8) hastanın ise total kolesterol düzeyi yüksek olarak bulundu. Göğüs ağrısı tipik olan 94 hastanın (%46,1) lipid düzeylerine göre sayı ve yüzdeleri Tablo 11'de belirtilmiştir.

**Tablo-11: Göğüs ağrısı tipik olan hastaların lipid düzeylerine göre sayı ve yüzdeleri**

<b>Lipid türü</b>	<b>Sayı/yüzde</b>	<b>Düzye</b>
HDL	60 (%63,8)	<40 mg/dL
	34 (%36,2)	>40mg/dL
Total Kolesterol	66 (%70,2)	<240 mg/dL
	28 (%29,8)	>240 mg/dL
LDL	18 (%19,1)	<160 mg/dL
	76 (%80,9)	>160 mg/dL

Göğüs ağrısı atipik olan hastaların ortalama HDL düzeyleri 41,60 ±11,1 mg/dL, LDL düzeyleri 153,79 ±74,4 mg/dL ve total kolesterol düzeyleri ise 200,29 ±58,8 mg/dL olarak belirlendi. Göğüs ağrısı atipik olan hastaların ortalama lipid, glukoz, enzim düzeyleri tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo-12: Göğüs ağrısı atipik olan hastaların lipid, glukoz, enzim düzeyleri**

<b>Lipid vb.</b>	<b>Ortalama±SD</b>
HDL	41,60 ±11,12 mg/dL
Total Kolesterol	200,29 ±58,82 mg/dL
Glukoz	109,02 ±40,10 mg/dL
LDL	153,79 ±74,42 mg/dL
VLDL	50,73 ±39,55 mg/dL
Trigliserid	199,27 ±126,64 mg/dL
Kreatin Kinaz	122,04 ±256,81 mg/dL
Kreatin Kinaz-MB	17,46 ±9,17 mg/dL

Göğüs ağrısı atipik 49 (%45,8) hastanın HDL düzeyinin düşük (<40 mg/dl) ve 21(%19,6) hastanın total kolesterol düzeyinin yüksek (>240 mg/dl) olduğu bulundu. LDL düzeyinin 76 hastada (%80,9) yüksek (>160 mg/dl) olduğu bulundu. Göğüs ağrısı atipik olan 107 hastanın (%52,5) lipid düzeylerine göre sayı ve yüzdeleri ise tablo 13’de belirtilmiştir.

**Tablo-13: Göğüs ağrısı atipik olan hastaların lipid düzeylerine göre sayı ve yüzdeleri**

<b>Lipid türü</b>	<b>Sayı/yüzde</b>	<b>düzy</b>
HDL	49 (%45,8)	<40 mg/dL
	58 (%54,2)	>40 mg/dL
Total Kolesterol	86 (%80,4)	<240 mg/dL
	21 (%19,6)	>240 mg/dL
LDL	13 (%12,1)	<160 mg/dL
	76 (%80,9)	>160 mg/dL

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran kadın hastaların 46 yaş üzeri ve altında olmalarına göre iki yaş grubuna ayrılmış olup lipid düzeyleri tablo 14’da belirtilmiştir.

**Tablo-14:Acil servise göğüs ağrısı ile gelen kadın hastaların 46 yaş ve üzeri olmak üzere gruplaması**

<b>Kadın</b>	<b>≤46 yaş</b>	<b>&gt;46yaş</b>
HDL(<40mg/dL)	10(%34,5)	29(%58)
Total kolesterol (>240 mg/dL)	3(%10,3)	26(%52,0)
LDL(>160mg/dL)	26(%89,7)	48(%96,0)

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran 46 yaş üzeri kadınların 29 (%58)'unun HDL düzeyinin düşük olduğu (<40 mg/dL) görüldü.. Total kolesterol için 26 (%52,0) hastanın ve LDL için 48 (%96,0) hastanın düzeyinin sırasıyla 240 mg/dL'nin ve 160 mg/dL üzerinde olduğu bulundu.

Göğüs ağrısı ile AS'ye başvuran 46 yaş ve altındaki kadınların 10'unun (%34,5) HDL düzeyinin (<40 mg/dL), düşük olduğu görüldü. Üçünün (%10,3) ise total kolesterol düzeyinin (>240 mg/dL) yüksek olduğu bulundu. 26 hastanın (%89,7) LDL düzeyinin yüksek olduğu tespit edildi. Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran erkek hastaların 46 yaş üzeri ve altında olmalarına göre lipid düzeyleri ise tablo 15'da verilmiştir.

**Tablo-15: Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların 46 yaş üzeri ve altında olmalarına göre lipid düzeyleri**

<b>Erkek</b>	<b>≤46 yaş</b>	<b>&gt;46yaş</b>
HDL (<40mg/dL)dl)	28(%45,2)	44(%68,9)
Total kolesterol (>240 mg/dL)L)	7(%11,3)	14(%22,2)
LDL (>160 mg/dL)	48(%77,4)	51(%81,0)

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran 46 yaş üzeri erkek hastaların ise 44'ünün (%68,9) HDL düzeyi düşük (<40 mg/dL) bulundu. Total kolesterol açısından 14 hastanın(%22,2) düzeyi yüksek (>240 mg/dL) olarak belirlendi. LDL için 51 hastanın (%81,0) düzeyi yüksek (>160 mg/dL) idi.

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran 46 yaş altı erkek hastaların 28'inin (%45,2) HDL düzeyi düşük (<40 mg/dL) ve 48'inin (%77,4) ise LDL düzeyi yüksek (>160 mg/dL) olarak bulundu. Total kolesterol düzeyi 7 hastanın (%11,3) yüksek (>240 mg/dL) olup bu oran düşük bir orandır.

Yukarıdaki tabloda geçen (Tablo-15) oranlardan da anlaşılacağı gibi tüm yaş gruplarındaki kadın hastaların HDL düzeyleri erkeklere göre daha yüksektir. Total kolesterol düzeyleri ise 46 yaş öncesi grupta cinsiyete göre fark göstermez iken, 46 yaş üzeri bayanlarda erkeklere oranla artış göstermektedir. LDL düzeyleri 46 yaş altında ve üzerindeki kadınlarda, aynı gruplardaki erkeklere göre daha yüksek bulunmaktadır.

Vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça VLDL [ $r=0,203$   $p<0,05$ ], total kolesterol [ $r=0,301$   $p=0,00$ ], LDL [ $r=0,149$   $p<0,05$ ] ve trigliserid [ $r=0,171$   $p<0,05$ ]'de artarken, aralarında pozitif yönde ilişki olup bu istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Glukoz düzeyi arttıkça, LDL [ $r=0,293$   $p=0,00$ ] VLDL [ $r=0,223$   $p=0,01$ ] ve trigliserid [ $r=0,182$   $p<0,05$ ] düzeyleride artmakta olup, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif bir ilişki vardır.

LDL düzeyleri arttıkça VLDL [ $r=0,365$   $p=0,00$ ], total kolesterol [ $r=0,570$   $p=0,00$ ] ve trigliserid [ $r=0,277$   $p=0,00$ ] düzeyleride artmakta olup istatistiksel açıdan anlamlıdır. Aralarında pozitif yönde bir korelasyon bulunmaktadır.

VLDL düzeyleri arttıkça total kolesterol [ $r=0,482$   $p=0,00$ ] ve trigliserid [ $r=0,658$   $p=0,00$ ] düzeyleride artmakta olup bu pozitif yöndeki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Trigliserid ile total kolesterol arasında pozitif bir ilişki olup biri arttıkça diğeri de artmaktadır [ $r=0,516$   $p=0,00$ ].

VKİ arttıkça HDL azalmaktadır, ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

HDL düzeyleri arttıkça LDL [ $r=-0,235$   $p=0,01$ ], VLDL [ $r=-0,278$   $p=0,00$ ] ve Trigliserid [ $r=-0,233$   $p=0,01$ ] düzeyleri azalmakta olup bu durum istatistiksel açıdan anlamlıdır, aralarında negatif ilişki vardır.

Glukoz düzeyi arttıkça, HDL düzeyleri azalmakta olup, bu istatistiksel açıdan anlamlıdır [ $r=-0,138$   $p<0,05$ ].

Yaş düzeyleri açısından ele alındığında ise 46 yaş altı ile 46 yaş ve üzeri olan hasta grubu arasında LDL düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark anlamlıdır [ $t(199)=6,04$   $p=0,00$ ].

LDL düzeyleri açısından göğüs ağrısı tipik olanlar ile atipik olan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur [ $t(199)=1,74$   $p>0,05$ ].

HDL düzeyleri açısından göğüs ağrısı tipik ve atipik olanlar arasında istatistiksel olarak bulunan fark anlamlıdır [ $t(199)=-2,59$   $p<0,05$ ].

Total kolesterol düzeyleri açısından ise göğüs ağrısı tipik olanlar ile atipik olanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcuttur [ $t(199)=2,00$   $p<0,05$ ].

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) açısından göğüs ağrısı tipik ve atipik olanlar arasında anlamlı fark yoktur [ $t(199)=0,915$   $p>0,05$ ].

Vücut kitle indeksi ortalaması  $26,13\pm 4,04$  idi.

## 6-TARTIŞMA

Göğüs ağrısı en sık AS başvuru nedenlerinden birisidir (7). Göğüs ağrısı ayırıcı tanısının kısa bir süre içinde yapılması önemlidir. Hastanın ilk stabilizasyonu tamamlandıktan sonra yaş, cinsiyet, klinik özellikleri ve risk faktörleri göz önüne alınarak tanısız yaklaşımlara geçilir. Ayrıntılı ve dikkatli alınan hikaye hem ayırıcı tanıdaki zorlukların aşılmasını, hem de hangi hastanın yüksek riskli gruba girdiğinin anlaşılmasını sağlar. Hastanın muayenesinde hikaye önemli bir yönlendiricidir (19). Vital bulguları ve genel görünümü visseral ağrı ile somatik ağrıyı birbirinden ayırmada en güvenilir bulgulardır. Bu nedenle iyi alınmış hikaye ve fizik muayene doğru tetkik isteme, tanı ve tedavi için zorunludur (13).

Göğüs ağrısının değerlendirilmesinde sıkça yararlanılan ve klinikte kullanılabilirliği oldukça kolay olan kardiyak enzimlerin (myoglobin, troponin, CK, CK-MB) belirlenmesi tanıya önemli katkıda bulunur (15).

Serum myoglobin düzeyi akut iskemik süreçten bir saat sonra yükselmeye başlar ve 4-12 saatte pik düzeyine ulaşır. Myoglobin yüksekliği AMI için spesifik değildir, başka bir çok neden de bu enzimi yükseltebilir (19).

CK-MB izoenzimi AMI için spesifiktir. AMI olan hastaların üçte birinin başvuru anında bu enzimin yüksekliği tespit edilirken 3. saatte %90'ında yüksek bulunur (7).

EKG göğüs ağrısının nedeninin belirlenmesinde en çok yararlanılan tanısız yöntemdir. Hangi yaşta olursa olsun akut başlangıçlı, şiddetli göğüs ağrısı olan ya da risk faktörlerine sahip her hastaya EKG çekilmelidir. Ancak ilk EKG AMI tanısı için sadece %25-50 hastada tanısaldır. Normal EKG AMI tanısını dışlamaz. Bu nedenle seri EKG takibinin yapılması gerekmektedir (7, 19).

Toplumun bir bölümünü oluşturan serum kolesterol düzeyi belirgin olarak yüksek kişiler (>350 mg/dL veya 9 mmol/L) aterosklerotik kalp hastalığı gelişmesi açısından yüksek risk taşırlar. Bu kişilerin %20'sinden azı hücresele LDL reseptör eksikliği ile karakterize genetik bir anormalliğe sahiptir. Bu yüzden önem verilmesi gerekenler, kalp krizlerinin çoğunun görüldüğü serum kolesterol seviyesi 210-270 mg/dL olan gruptur (20).

Total serum kolesterol ve HDL kolesterolün aç kalmaksızın incelenmesi en ucuz tarama testidir ve kardiyovasküler riskin tahmininde yeterlidir. Eğer bu değerler



normal değilse veya ilaç tedavisi düşünülüyorsa açlık LDL kolesterol tayini uygun olur (47).

Yiyeceklerin total serum kolesterolü ve HDL düzeyi üzerine ani etkisi yoktur. Bu yüzden ölçüm için hastanın aç kalması gereksizdir. Bu sayede para ve zaman kaybı önlenmiş olur. Trigliserid bağımsız bir risk faktörü olmadığından, yaygın olarak trigliserid yüksekliği taraması tavsiye edilmez. İskemik kalp hastalığı şüphesi olan kadınlar, aşırı kilolular, yüksek kolesterol düzeyi veya ksantomu olan hastalar, hiperlipidemik aile hikayesi olan bireyler, pankreatit veya alkol alışkanlığı olanlarda trigliserid düzeyi ölçülmelidir. Trigliserid tayini 14 saatlik bir açlıktan sonra alınan kanla yapılır. Eğer başlangıçta serum kolesterolü 200 mg/dL'nin üzerinde ise serum total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid tayini uygun olur (43).

LDL kolesterol düzeyi, total kolesterol, HDL ve trigliserid seviyeleri kullanılarak hesaplanabilir. Eğer trigliserid 400 mg/dL'nin üzerinde olursa, LDL kolesterol hesaplaması geçerli olmaz (22, 47). Trigliserid düzeyi 250 mg/dL'ye kadar normal kabul edilir. Anormal serum kolesterol ve trigliserid değerleri ölçüldüğünde, değerler özellikle sınırda ise, daha ileri araştırma veya tedaviden önce testin 6 hafta sonra tekrarı gerekir. Lipoprotein tiplmesi için lipoprotein elektroforezi artık kullanılmamaktadır. Kolesterol ve trigliserid düzeyleri belirgin yüksek hastalarda, eğer gerekirse tiplme +4 santigrad derecede bir gece bekletilmiş plazmada serum kolesterol ve trigliserid değerlendirilmesi ile yapılabilir (42).

Lipoprotein a aterojenik özelliktedir. Eğer lipoprotein a seviyesi yüksekse, genetik hiperlipidemisi olan hastalarda KKH gelişme riski yüksektir. Tedavi ile LDL normal düzeye indirilir fakat lipoprotein a düzeyi indirilemezse bu sonucun KKH'nin ilerlemesine belirgin bir katkısı yoktur (28). Ancak acil servis şartlarında rutin olarak bakılması sık değildir. Bunun nedeni de belli bir açlık süresi gerektirmesidir.

Yaptığımız çalışmada göğüs ağrısı tipik olan hastalar ile atipik olan hastalar arasında lipid düzeyi açısından fark olup olmadığını araştırdık. LDL kolesterol için 160 mg/dL'yi, total kolesterol için 240 mg/dL'yi, HDL için 40 mg/dL'yi sınır kabul ettik. Ayrıca 12 saatlik açlık süresini gözettik.

Chandra ve arkadaşlarının (79) göğüs ağrısı ile AS'ye gelen hastalarda yaptıkları bir çalışmada, 4 saatlik açlık süresinden sonra lipid düzeylerini belirlemişlerdir. Chandra ve arkadaşları HDL için ortalama 52 mg/dL, total kolesterol için 224 mg/dL, LDL için 138 mg/dL, değerlerini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda bulduğumuz LDL değerleri Chandra ve arkadaşlarının tespit ettikleri değerlerden

daha yüksek iken, HDL deęerleri daha dūřuk ve total kolesterol deęerleri ise birbirine yakındı. Biz 12 saatlik açlık sūresi ōngōrmūř iken, Chandra ve arkadařları 4 saatlik açlık sūresi gōzetmiřlerdir.

Total kolesterol ve HDL dūzeyleri için a kalmaksızın inceleme yapılabilir, unkū yiyeceklerin total kolesterol ve HDL dūzeyi ūzerine ani etkisi yoktur. Triglicerid tayini 14 saatlik bir açlık sūresinden sonra alınan kanda yapılır. LDL kolesterol dūzeyi ise total kolesterol, HDL ve triglicerid seviyeleri kullanılarak hesaplanabilir. Eęer triglicerid dūzeyleri 400 mg/dL'nin ūzerinde olursa, LDL kolesterol hesaplaması geçerli olmaz.  $LDL (mg/dL) = Total\ kolesterol - HDL - (Triglicerid/5)$  formūlū ile LDL dūzeyleri hesaplanabilir (22,47).

Chandra ve arkadařlarının (79) yaptıkları çalıřmada 4 saatlik açlık sūresini gōz ōnūnde tuttukları için bizim LDL için belirledięimiz sonuçların gerçeęi daha iyi yansıtıęını dūřunmekteyiz. Ayrıca bizim aldıęımız hasta grubu içinde hem atipik, hem de tipik gōęūř aęrılı hastalar bulunmakta idi. Chandra ve arkadařlarının gōęūř aęrısı anlamlı olmayıp yatıř gerektirmeyen hasta grubu ūzerinde çalıřmıř olmaları, bizim belirledięimiz HDL dūzeyinin onların çalıřmasındaki deęerlerden daha dūřuk ve LDL dūzeyinin daha yūksək olmasını açıkladıęını dūřunmekteyiz.

Diercks ve arkadařlarının (1) yaptıkları çalıřmada, gōęūř aęrısı ile acil servise bařvuran 606 hastanın total kolesterol ve HDL dūzeylerini bulup anormal dūzeye sahip olanların oranını belirlemiřlerdir. HDL dūzeyi için 35 mg/dL ve total kolesterol için 240 mg/dL'yi sınır deęer olarak almıřlardır. Bu çalıřmada %50, bizim çalıřmamızda ise %74,6 hastanın total kolesterol ve HDL dūzeylerinde anormallik bulunmaktadır. Bizim yaptıęımız çalıřmada oranın daha yūksək olmasının nedeninin HDL dūzeyleri için bizim 40 mg/dL'yi, onların ise 35 mg/dL'yi sınır kabul etmesi olduęunu dūřunmekteyiz. Yine bu çalıřmada hastaların %12,7'sinin Total kolestrol dūzeyi yūksėkti. Bizim alıřmamızda ise bu oran %24,8 idi. Bizim alıřmamızdaki total kolesterol oranının daha yūksək olmasını VKİ'leri arasındaki farka baęlamaktayız, unkū VKİ arttıa total kolesterol dūzeyleride paralel řekilde artmaktadır. Aynı çalıřmada hastaların %24,3'ūnūn HDL'si dūřuk iken bizim çalıřmamızda bu oran %54,2 idi. Bizim hastalarımızın HDL oranındaki dūřūklūęūn, onların bulduęu oranın yaklařık iki katına denk gelmesinin muhtemel nedenleri arasında bizim 40 mg/dL'yi sınır kabul etmemiz, VKİ'nin bizim hastalarımızda daha yūksək olması (VKİ ile HDL arasında ters orantı vardır), bizim hastalarımızın beslenme alışkanlıklarının daha farklı olması olduęunu dūřunmekteyiz.

Hem bizim hem de Diercks ve arkadaşlarının çalışmasında benzer olarak kadın hastaların HDL düzeyi düşüklüğü erkek hastaların oranından daha azdır. Ayrıca her iki çalışmada da kadın hastaların total kolesterol oranları erkek hastaların oranının neredeyse iki katı olacak şekilde yüksektir. Bu farklılığın nedenlerini östrojen ve testosteronun lipid metabolizması üzerindeki etkilerine bağlamaktayız. Şöyle ki; östrojenler karaciğerde lipoproteinlerin sentezini etkilerler. Antiaterosklerotik etkinlik gösteren HDL'nin ve VLDL'nin sentezini ve plazma düzeyini artırır. VLDL'nin artması, kanda trigliserid düzeyini yükseltir (80). Bu yönüyle çalışmamız literatür ile uyumluluk göstermektedir. Öte yandan, östrojenler aterosklerotik nitelikli olan LDL sentezini ve plazma düzeyini azaltırlar. Buna bağlı olarak plazmanın genel kolesterol düzeyini düşürürler. Plazmada HDL/LDL oranı testosteron tarafından azaltıldığı halde östrojenler tarafından artırılır (22, 80).

Gay ve arkadaşları (2) AS'ye göğüs ağrısı ile başvuran 136 hastayı içeren çalışmalarında %41 hasta MI, %27 hasta ise USAP teşhisi almıştır. Bizim çalışmamızda ise %15 hasta MI, %27 hasta ise USAP tanısı almış ve kardiyoloji servisine yatırılmıştır. USAP tanısı alan hastaların oranları her iki çalışmada da eşit iken, MI tanısı alan hastalar bizim bulduğumuz oranın iki katından daha fazladır. Aynı çalışmada total kolesterol ve HDL düzeylerini kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer olarak total kolesterol ve HDL düzeyleri kadın hastalarda erkek hastalardan daha yüksek olarak bulundu. Ayrıca Gay ve arkadaşları kardiyak kökenli ağrı olduğu düşünülen hastalarda total kolesterol düzeylerini, kardiyak kökenli olmayan ağrıya sahip olanlara göre daha yüksek, HDL düzeyini ise daha düşük bulmuşlardır. Bu yönüyle de çalışmamız literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Walker ve arkadaşlarının (81) yaptıkları çalışmada ise AS'ye göğüs ağrısı ile başvuran 487 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu hastaların %6'nın diyabeti, %22'sinin hipertansiyonu, %8'inin iskemik kalp hastalığı olduğu ve %37'sinin sigara kullandığı bildirilmiştir. Diyabet ve hipertansiyon için Walker ve arkadaşlarının belirttiği oranlar, bizim bulduğumuz oranlarla benzerlik göstermektedir. Ancak iskemik kalp hastalığı mevcut olanlar bizim çalışmamızda iki kat daha fazladır. Sigara içenlerin oranı ise, bizim çalışmamızdaki oranın yaklaşık 1,5 katıdır. Yaptığımız çalışmada iskemik kalp hastalığı oranının yüksek olarak bulunmasını, değerlendirilen hastaların yaş grubunun farklı olması ile açıklanabilir diye düşünmekteyiz. Walker ve

arkadaşları çalışmalarını 40 yaş altı hasta grubunda yapmış iken, bizim yaş ortalamamız 47,56 idi.

Wheeler ve arkadaşlarının (82) yaptıkları bir çalışmada ise, acil servise göğüs ağrısı ile başvuran ve ağrısı anlamlı olan 172 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmada hastaların %54'ünün total kolesterol düzeyi ve %39'unun LDL düzeyi yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise göğüs ağrısı tipik olan hastaların total kolesterol düzeyi bu çalışmadaki düzeyden daha düşük, LDL düzeyi ise daha yüksekti. Wheeler ve arkadaşları 4 saatlik bir açlık süresinden sonra total kolesterol ve LDL düzeyi çalışmışlardır. Düzeyler arasındaki farkın açlık süreleri arasındaki orana, toplumun genetik yapısı, beslenme alışkanlıkları ve vücut kitle indeksleri arasındaki farka bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Total kolesterol düzeyi için fazla süre aç kalmaksızın inceleme yapılabilir. Ancak LDL düzeyinin hesaplanması total kolesterol, HDL ve trigliseridler üzerinden yapılır ve açlık süresi ile doğrudan bağlantılıdır.

Bizim çalışmamızda Total kolesterol düzeyleri göğüs ağrısı tipik olan hastalarda, atipik olanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Ancak LDL düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca hem bizim hem de Wheeler ve arkadaşlarının çalışmasında göğüs ağrısı ile AS'ye başvuran ve ağrısı tipik olan hastalarda yüksek oranda teşhis edilmemiş hiperkolesterolemi bulunduğu söylenebilir.

Frolkis ve arkadaşları (67) göğüs ağrısı ile AS'ye başvurup, ağrısı anlamlı olan 225 hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir. Onların çalışmasına dahil olan %37 hastanın diyabeti, %68 hastanın hipertansiyonu, %74 hastanın iskemik kalp hastalığı olup, %89'u sigara kullanıyordu. Frolkis ve arkadaşlarının bulduğu oranlar bizim bulduğumuz oranların diyabetik hastalar için beş katı, hipertansif hastalar için üç katı, iskemik kalp hastalığı için beş katı ve sigara kullanımı için üç katıdır. Frolkis ve arkadaşlarının hasta grubunun göğüs ağrısı anlamlı olanlardan oluşması, yaş ortalamalarının daha yüksek olması gibi faktörlerin, onların bulduğu oranların bizimkinden daha yüksek çıkmasının sebebi olduğunu düşünmekteyiz. Zaten bizim yaptığımız çalışmada 46 yaş üzeri hastaların HDL, total kolesterol ve LDL düzeyi 46 yaş altı gruba göre daha yüksektir.

Burns ve arkadaşları (83) göğüs ağrısı ile AS'ye başvuran ancak ağrısı anlamlı olmayan ve taburcu edilen 18 yaş üzeri 539 hastanın total kolesterol düzeylerini belirlemişlerdir. Hastaların %19'unun total kolesterol düzeylerini yüksek (>240

mg/dL) bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise göğüs ağrısı anlamlı olmayanların %19,6'sında total kolesterol düzeyleri yüksek (>240 mg/dL) idi. Ancak göğüs ağrısı anlamlı olanların ise %29,8'inin total kolesterolü yüksek idi. Bu yönüyle çalışmamız literatür ile uyumluluk göstermektedir. Burns ve arkadaşları total kolesterol oranları yüksek bulunan 100 (%19) hastanın %53'ünü 6 hafta izlemişlerdir. 6 hafta sonunda %13'ünün kolesterol düzeylerinin normal olduğunu bildirmişlerdir. Ancak 46 hastanın (6 hafta izlenenlerin %87'inin) yüksek kolesterol düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalar lipid düzeyi açısından takip edilmediler.

Sonuçta görülmektedir ki kolesterol seviyelerine AS'te de bakılabilir, ancak arzu edilen takip düzeylerine ulaşmak güçtür.

Conforto ve arkadaşlarının (84) yaptıkları bir çalışmaya ise 241 Latin kökenli hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %57'si kadındı. Erkeklerin ortalama total kolesterol seviyeleri 175 mg/dL, kadınların ise 187 mg/dL olup, erkeklerin %27'si kadınların da %38'zinin total kolesterol düzeyleri 200 mg/dL'nin üzerindeydi. LDL düzeylerinin erkeklerde ortalama değeri 103,3 mg/dL iken kadınlarda ortalama 111,7 mg/dL olarak bildirilmiştir. Hastaların %72'sinin LDL seviyesi 129 mg/dL'in altında idi. Latin kökenli hastaların 1/3'ünün total kolesterolü yüksekti ve beklenmedik bir şekilde LDL düzeyleri düşüktü. Bizim yaptığımız çalışmada ise erkeklerin ortalama total kolesterol düzeyleri 278,86 mg/dL, kadınların ise 281,06 mg/dL olup, erkeklerin LDL düzeyleri ortalama 224,04 mg/dL ve kadınların ise 241,79 mg/dL olarak tespit edilmiştir.

Bu değerleri bizim bulduğumuz ortalama değerler ile karşılaştırsak bizim çalışmamıza dahil olan hem erkek hem de kadın hasta grubunun total kolesterol ve LDL düzeylerinin daha yüksek olduğunu söylenebilir.

Szczygielska ve arkadaşlarının (85) yaptıkları bir çalışmada serum lipid düzeyleri bakılmış ve vücut kitle indeksleri (VKİ) açısından kıyaslanmıştır. VKİ'si 25'in altında olanlar normal kabul edilmiştir. Ortalama total kolesterol konsantrasyonları obes kişilerde kilosu normal olanlar ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur. HDL düzeyleri ise obeslerde normal kilodaki kişilere göre daha düşük bulunmuştur. LDL konsantrasyonları açısından ise arada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise VKİ arttıkça total kolesterol, LDL, düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı olan bir artış saptanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda VKİ arttıkça HDL düzeylerinin azaldığı, ancak bunun istatistiksel

açidan anlamlı olmadığı görülmüştür. Sonuçlarımız Szczygielska ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Patsch ve arkadaşlarının (86) yaptıkları çalışmada HDL kolesterol seviyeleri ile koroner arter hastalığı görülme sıklığı arasında negatif bir korelasyon ve plazma trigliserid düzeyi ile de pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda benzer şekilde HDL düzeyleri açısından göğüs ağrısı tipik ve atipik olanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulduk.

Sonuç olarak acil serviste göğüs ağrısının değerlendirilmesinde halen kullanılmakta olan yardımcı tanı yöntemlerine ek olarak lipid profili bakılmasının yararlı olacağı kanısındayız. Çünkü lipid profili bakılması hastanın ağrısının daha gerçeğe uygun biçimde yorumlanmasına katkıda bulunduğu gibi kardiyak riski de daha iyi belirlememize olanak sağlar.

## 7-KAYNAKLAR

- 1) Diercks DB, Kirk JD, Turnipseed SD, Gershoff L, Amsterdam EA. Cholesterol Screening in an ED-Based Chest Pain Unit. *Am J Emerg Med.* 2002; 20: 510-2.
- 2) Gay PC, Nishimura RA, Roth CS. Lipoprotein Analysis in the Evaluation of Chest Pain in the Emergency Department. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66: 885-891.
- 3) Schlant RC, Alexander RW. Stabil Angina Pectoris. Konuk M (Çev.Eds): Hurst Kalp Hastalıkları. İstanbul, 9.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp, 2001: 135-152.
- 4) Tutar E, Candan İ. Kardinal Semptomlar Ve Fizik Muayene. Candan İ, Oral D (eds): Kardiyoloji. Ankara: Antip. 2000; 99-101.
- 5) Rouan GW, Lee TH, Cook EF. Clinical Characteristics and Outcome of Acute Myocardial Infarction in Patients with Initially Normal or Nonspecific Electrocardiograms. *Cardiol.* 1989; 64: 1087-1093.
- 6) Rydman RJ, Zalenski RJ, Albrecht GA, McCarren M, Misiewicz VM, Kampe LM. Comprehensive Strategy For The Evaluation And Triage Of The Chest Pain Patient. *Ann Emerg Med.*1996; 29:116-125.
- 7) Green GB, Hill PM. Approach To Chest Pain And Possible Myocardial Ischemia. Tintinalli JE, Klen GD, Stapczynski JS (Eds): *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide.* 5 th ed, New York: McGraw-Hill, 2000: 341-352.
- 8) Kayaalp SO. Antianginal İlaçlar. Kayaalp SO (Eds): *Tıbbi Farmakoloji.* 8. Baskı, Ankara:Hacettepe Taş, 1998; 472-496.
- 9) Maseri A, Crea F, Kaski JC, Dowien G. Mechanism and Significance of Cardiac Ischemic Pain. *Prog Cardiovasc Dis.* 1992; 35: 1-18.
- 10) Weingarten SR, Ermann B, Reidinger MS. Selecting the Best Triage Rule for Patients Hospitalized with Chest Pain. *Am J Med.* 1989; 87: 494-500.

- 11) Önder MR. Efor Anginası, Klasik Angina, Stabil Angina. Yılmaz C (Eds): Hasta Örnekleriyle Dahili Bilimler. İzmir, Güven Kitabevi. 2002: 900-903.
- 12) Tuzcu M. Kalp Hastasına Yaklaşım. Keklikoğlu M, Tuzcu M (Çev Eds): The Merck Manual Tanı Ve Tedavi. 16.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp, 1995: 409-445.
- 13) Jesse RL, Kontos MC. Evaluation of Chest Pain in The Emergency Department. Curr Probl Cardiol. 1997; 22: 149-236.
- 14) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Mechanisms of Disease: the Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes. N.Engl J Med. 1992; 326: 310-318.
- 15) Braunwald E, Jones RH, Mark DB et all. Diagnosis and Managing Unstable Angina. Circulation.1994; 90: 613-622.
- 16) The'roux P, Fuster V. Acute Coronary Syndromes: Unstable Angina and Non Q Wave Myocardial Infarction. Circulation. 1998; 97: 1195-1206.
- 17) Cairns J, The'roux P, Armstrong P et all. Unstable Angina-Report From a Canadian Export Round. Can J Cardiol. 1996; 12: 1279-1292.
- 18) Hackshaw BT. Excluding Heart Disease in the Patient with Chest Pain. Am J Med. 1992; 5: 46-51.
- 19) Eray O, Çete Y, Oktay C. Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım. Hancı H, Tokyay R (Eds): Acil Tıp Dergisi. Ankara, Seçkin Yayıncılık. 2003; 3: 16-22.
- 20) Berkalp B. Aterogenez. Candan İ, Oral D (Eds): Kardiyoloji. Ankara, Antıp. 2002: 616-629.
- 21) Edalı N. Kan Damarı Hastalıkları. Aterosklerozis. Çevikbaş U: (Çev Eds) : Temel Patoloji, 5.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp, 1992; 278-285.



- 22) Kayaalp SO. Hipolipidemik İlaçlar. Tıbbi Farmakoloji. 8. basım, Ankara: Hacettepe Taş Yayıncılık, 1998; 567-587.
- 23) Us Ö. Serebrovasküler Hastalıklar. Keklikoğlu M, Tuzcu M (Çev. Eds): The Merck Manual Tanı Ve Tedavi. 16. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp, 1995: 1450-1460.
- 24) Bittner V. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol: an Alternate Target for Lipid-Lowering Therapy. *Prev Cardiol.* 2004; 7:122-129.
- 25) Price MJ, Shah PK. New Strategies in Managing and Preventing Atherosclerosis: Focus on HDL. *Rev Cardiovasc Med.* 2002; 3:129-137.
- 26) Zhao B, Huang W, Zhang WY, Ishii I, Kruth HS. Retention Of Aggregated LDL By Cultured Human Coronary Artery Endothelial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2004; 321: 728-735.
- 27) Scanu AM. Structural Basis For the Presumptive Atherothrombogenic Action of Lipoprotein (a). Facts and Speculations. *Biochem Pharmacol.*1993; 46: 1675-1680.
- 28) Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C et all. Lipoprotein (a) and Coronary Heart Disease Risk: A Nested Case-Control Study of the Helsinki Heart Study Participants. *Atherosclerosis.* 1991; 89: 59-67.
- 29) Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM et all. Elevated Plasma Lipoprotein (a) and Coronary Heart Disease in Men Aged 55 Years and Younger. Aprospective Study. *J Am Med Assoc.* 1996; 276: 544-548.
- 30) Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000; 407: 233-241.
- 31) Ross R. Atherosclerosis-an Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126.

- 32) Tsurumi Y, Nagashima H, Ichikawa K, Sumiyoshi H et al. Influence of Plasma Lipoprotein (a) Levels on Coronary Vasomotor Response to Acetylcholine. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1242-1250.
- 33) Coleman MP, Key TJ, Wang DY, Hermon C et al. A Prospective Study of Obesity, Lipids, Apolipoproteins and Ischaemic Heart Disease in Women. *Atherosclerosis.* 1992; 92: 177-185.
- 34) Garg UC, Hassid A. Inhibition of Rat Mesangial Cell Mitogenesis by Nitric Oxide-Generating Vasodilators. *Am J Physiol.* 1989; 257: 60-66.
- 35) Zhao L, Cuff CA, Moss E, Wille U et al. Selective Interleukin-12 Synthesis Defect in 12/15-Lipoxygenase-Deficient Macrophages Associated with Reduced Atherosclerosis in a Mouse Model of Familial Hypercholesterolemia. *J Biol Chem.* 2002; 277: 35350-35356.
- 36) Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC et al. Proliferation of Human Smooth Muscle Cells Promoted by Lipoprotein (a). *Science.* 1993; 260: 1655-1658.
- 37) De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ et al. Nitric Oxide Decreases Cytokine-Induced Endothelial Activation. Nitric Oxide Selectively Reduces Endothelial Expression of Adhesion Molecules and Proinflammatory Cytokines. *J Clin Invest.* 1995; 96:60-68.
- 38) Bottalico LA, Keesler GA, Fless GM, Tabas I. Cholesterol Loading of Macrophages Leads to Marked Enhancement of Native Lipoprotein (a) and Apoprotein (a) Internalization and Degradation. *J Biol Chem.* 1993; 268: 8569-8573.
- 39) Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic Inhibition of Nitric Oxide Production Accelerates Neointima Formation and Impairs Endothelial Function in Hypercholesterolemic Rabbits. *Arterioscler Throm.* 1994; 14: 753-759.

- 40) Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC et al. Lipoprotein (a) Regulates Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression in Endothelial Cells. A Potential Mechanism in Thrombogenesis. *J Biol Chem.* 1991; 266: 2459-2465.
- 41) Scanu MA, Atzeni MM, Edelstein C, Tonolo G et al. Lipoprotein (a): Identification of Subjects with a Superbinding Capacity for Fibrinogen. *Clin Genet.* 1997; 52: 367-370.
- 42) Ulukaya E. Serum Lipidleri ve Lipoproteinler. Ulukaya E (Çev. Eds): *Klinik Biyokimya.* Bursa: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi. 1998; :21-43.
- 43) Mayes PA. Lipidlerin Taşınması ve Depolanması. Dikmen N, Özgünen T (Çev.Eds.): *Harper'ın Biyokimyası.* 24.Baskı, İstanbul: Barış Kitabevi, 1996: 265-282.
- 44) Tall A, Samet D, Granot E. Mechanisms of Enhanced Cholesteryl Ester Transfer from High Density Lipoproteins to Apolipoproteins B-Containing Lipoproteins During Alimentary Lipemia. *J Clin Invest.* 1986; 77: 1163-1172.
- 45) Kawashiri MA, Zhang Y, Pure E, Rader DJ. Combined Effects of Cholesterol Reduction and Apolipoprotein A-I Expression on Atherosclerosis in LDL Receptor Deficient Mice. *Atherosclerosis.* 2002; 165: 15-22.
- 46) Tangirala RK, Pratico D, FitzGerald GA, Chun S et al. Reduction of Isoprostanes and Regression of Advanced Atherosclerosis by Apolipoprotein E. *J Biol Chem.* 2001; 276: 261-266.
- 47) Khan MG. Hiperlipidemilerin Tedavisi. Ulusoy T, Akgöz H (Çev.Eds): *Kalp Hastalıklarında İlaç Tedavisi.* 4.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp, 1996; 281-294.
- 48) Karşıdağ K. Metabolik Sendrom ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji.* 2003; 1: 244-249.

- 49) Van Dis FJ, Rundel CA, Rawstron MW. Direct Measurement of Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with Acute Myocardial Infarction on Admission to the Emergency Room. *Am J Cardiol.* 1996. 77: 1232-1234.
- 50) Ijem J, Granlie C. More Than Cholesterol: the Complexity of Coronary Artery Disease. *S D J Med.* 2000; 53: 489-491.
- 51) Moreno TA, Perez-Jimenez F, Marin C, Gomez P, Perez-Martinez P, Moreno R, Bellido C et al. The Effect of Dietary Fat on LDL Size Is Influence by Apolipoprotein E Genotype in Healthy Subjects. *J Nutr.* 2004; 13: 2517-2522.
- 52) Grundy SM. Low-Density Lipoprotein, Non-High-Density Lipoprotein and Apolipoprotein B as Target of Lipid-Lowering Therapy. *Circulation.* 2002; 106: 2526-2533.
- 53) Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH et al. Guide to Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. *Circulation.* 1997; 95: 2329-2331.
- 54) Jacobson TA. "The lower the better" in Hypercholesterolemia Therapy: A Reliable Clinical Guideline? *Annals of Internal Medicine.* 2000; 133: 549-554.
- 55) Barter PJ, Brewer HB, Chapman MJ, Hennekens CH et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein. A Novel Target for Raising HDL and Inhibiting Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Trombosis, and Vascular Biology.* 2003; 23:160.
- 56) Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham. *Circulation.* 1998; 97: 1876-1887.
- 57) Natarajan S, Glick H, Horowitz D et al. Cholesterol Measures to Identify and Treat Individuals at Risk for Coronary Heart Disease. *Am J Prev Med.* 2003; 25: 50-57.

- 58) Quist-Paulsen P, Gallefoss F. Randomised Controlled Trial of Smoking Cessation Intervention After Admission for coronary Heart Disease. *BMJ*2003; 327: 1254-1257.
- 59) Fletcher DJ, Rogers DA. Diet And Coronary Heart Disease. Helping Patients Reduce Serum Cholesterol Level. *Postgrad Med.* 1985; 77: 319-328.
- 60) Castro GR, Fielding CJ. Effects of Postprandial Lipemia on Plasma Cholesterol Metabolism. *J Clin Invest.* 1985; 75:874-882.
- 61) Fielding CJ, Castro GR. Evidence For the Distribution of Apolipoprotein E Between Lipoprotein Classes in Human Normocholesterolemic Plasma and for the Origin of Unassociated Apolipoprotein E (LpE). *J Lipid Res.* 1984: 25: 58-67.
- 62) Gosling J, Slaymaker S, Gu L, Tseng S et all. MCP-1 Deficiency Reduces Susceptibility to Atherosclerosis in Mice That Overexpress Human Apolipoprotein B. *J Clin Invest.* 1999; 773-778.
- 63) Albers JJ, Adolphson JL, Hazzard WR et all. Radioimmunoassay of Human Plasma Lp (a) Lipoprotein. *J Lipid Res.* 1977; 18:331-338.
- 64) Wald NJ, Law M, Watt HC et all. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: Impications for Screening. *Lancet.* 1994; 343: 75-79.
- 65) Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) Excess and Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med.* 1997; 157:1170-1176.
- 66) Schisterman EF, Whitcomb BW. Coronary Age as a Risk Factor in the Modified Framingham Risk Score. *BMC Medical Imaging.* 2004;4: 1-9.
- 67) Frolkis JP, Zyzanski SJ, Schwartz JM, Suhan PS. Physician Noncompliance with the 1993 National Cholesterol Education Program (NCEP ATP II) Guidelines. *Circulation:* 1998; 98: 851-855.

- 68) Grundy SM, Becker D, Clarck LT et al. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
- 69) Zilversmit DB. Atherogenic Nature of Triglycerides, Postprandial Lipidemia and Triglyceride-Rich Remnant Lipoproteins. Clinical Chemistry. 1995; 41: 153-158.
- 70) Franklin B, Bonzheim K, Warren JA, Haapaniemi S, Byl N, Gordon N. Effects of a Contemporary, Exercise-Based Rehabilitation and Cardiovascular Risk-Reduction Program on Coronary Patients with Abdominal Baseline Risk Factors. Chest. 2002; 122: 338-343.
- 71) Mosca L, Grundy SM, Judelson D et al. Guide To Preventive Cardiology For Women-AHA/ACC. Circulation. 1999; 99: 2480-2484.
- 72) Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M et al. Effect of Diet and Exercise in Men and Postmenopausal Women with Low Levels of HDL Cholesterol and High Levels of LDL Cholesterol. The New England Journal Of Medicine. 339: 12-20.
- 73) Bello N, Mosca L. Epidemiology of Coronary Heart Disease in Women. Progress in Cardiovascular Diseases. 2004; 46: 287-295.
- 74) Farish E, Spowart K, Barnes JF, Fletcher CD et al. Effects of Postmenopausal Hormone Replacement Therapy on Lipoproteins Including Lipoprotein (a) and LDL Subfractions. Atherosclerosis. 1996; 126: 77-84.
- 75) Farish E, Fletcher CD, Hart DM et al. The Effects of Conjugated Equine Oestrogens with and without a Cyclical Progestogen on Lipoproteins, and HDL Subfractions in Postmenopausal Women. Acta Endocrinol (Copenh). 1986; 113:123-127.
- 76) Dornbrook-Lavender KA, Pieper JA, Roth MT. Primary Prevention of Coronary Heart Disease in the Elderly. The Annals of Pharmacotherapy. 2003; 37: 1654-1663.

- 77) Gotto AM. Cholesterol Management in Theory and Practice. *Circulation*. 1997; 96: 4424-4430.
- 78) Kreisberg RA, Oberman A. Medical Management of Hyperlipidemia/ Dyslipidemia. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2003; 88: 2445-2461.
- 79) Chandra A, Compton S, Sochor M, Puri S. Untreated Hypercholesterolemia in an Emergency Department Chest Pain Observation Unit Population. *Acad Emerg Med*. 2002; 9: 699-702.
- 80) Kayaalp O. Estrojenler, Projestinler ve Antagonistleri. Kayaalp O (Eds): *Tıbbi Farmakoloji*. 8.Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş Yayıncılık, 1998; 1379-1403.
- 81) Walker NJ, Sites FD, Shofer FS, Hollander JE. Characteristics and Outcomes of Young Adults Who Present to the Emergency Department with Chest Pain. *Acad Emerg Med*. 2001; 8: 754-755.
- 82) Wheeler AR, Chandra A, Hiestand BC Fortin J, Hekstra J. Prevalence of Elevated Cholesterol in ED Patients with Chest Pain and Intermediate Risk for Acute Coronary Syndrome. *Academic Emergency Medicine*. 2002; 9: 371.
- 83) Burns RB, Stoy DB, Feied CF, Nash E, Smith M. Cholesterol Screening in The Emergency Department. *J Gen Intern Med*. 1991; 6: 210-215.
- 84) Conforto A, Henderson SO. Prevalence Of Hypercholesterolemia in Latino Patients Admitted To An Urban Cardiac Observation Unit. *Annals Of Emergency Medicine*. 2004; 44: 47.
- 85) Szczygielska A, Widomska S, Jaraszkiwicz M et all. Blood Lipid Profile in Obese Or Overweight Patients. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska*. 2003; 58: 343-349.

86) Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, et all. Relation Of Triglyceride Metabolism And Coronary Artery Disease. Studies in The Postprandial State. Arteriosclerosis And Trombosis. 1992; 12: 1336-1345.



## **8-ÖZGEÇMİŞ**

1972 yılında İstanbul Merter doğumluyum. İlkokul, ortaokul ve lise tahsilimi Merter’de tamamladım. 1997 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. Ardından 19 ay Kemaliye/ERZİNCAN’da pratisyen hekim olarak çalıştım. Mart 2001 yılından beri Fırat Üniversitesi Acil Tıp AD’da araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.