

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**REPERFÜZYON TEDAVİSİ UYGULANAN AKUT
MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ OLGULARDAKİ
NÖTROFİL SAYILARININ KISA SÜRELİ KLİNİK VE
LABORATUVAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Musa İlker DURAK

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2010**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**REPERFÜZYON TEDAVİSİ UYGULANAN AKUT
MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ OLGULARDAKİ
NÖTROFİL SAYILARININ KISA SÜRELİ KLİNİK VE
LABORATUVAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Musa İlker DURAK

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR**

**ESKİŞEHİR
2010**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Musa İlker DURAK'a ait "Reperfüzyon Tedavisi Uygulanan Akut Myokard İnfarktüsli Olgulardaki Nötrofil Sayılarının Kısa Süreli Klinik ve Laboratuvar Üzerine Etkileri" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof.Dr. Necmi ATA Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr. Ahmet ÜNALIR Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Doç.Dr. Alparstan BİRDANE Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../2010 tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eđitimim süresince yakın ilgi ve desteğiyle, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, büyük emeği geçen hocalarım Prof.Dr. Bilgin TİMURALP'e, Prof.Dr. Necmi ATA'ya, Prof.Dr. Bülent GÖRENEK'e, Prof.Dr. Yüksel ÇAVUŞOğLU'na, Doç.Dr. Alpaslan BİRDANE'ye, Uzman.Dr. Hüseyin UđUR YAZICI'ya teşekkürü borç bilirim. Ayrıca uzmanlık tezimin hazırlanmasında bana büyük yardımları ve katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Hocam Prof.Dr. Ahmet ÜNALIR'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Durak, M.İ. Reperfüzyon Tedavisi Uygulanan Akut Myokard İnfarktüsli Olgulardaki Nötrofil Sayılarının Kısa Süreli Klinik ve Laboratuvar Üzerine Etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. Akut myokard infarktüsü, koroner total oklüzyonla karakterize, temelde inflamasyona dayalı klinik bir tablodur. Bu çalışmada reperfüzyon tedavisi uygulanan akut Mİ hastalarında nötrofil düzeyleri ile ölüm, re-İnfarktüs ve SVO arasındaki ilişkiyi araştırdık. Akut ST yüksekliği Mİ'li 72 hastada (ortalama yaş 67 ± 10) absolü nötrofil düzeylerini incelemek için kabul esnasında 4, 24, ve 48. Saatlerde tam kan sayımı yapıldı. Tüm hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde yattıkları sürece monitörize edildi. Hastalar ölüm, re-İnfarktüs veya SVO gelişenler ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. İstenmeyen klinik son nokta gelişen hastalarda çalışılan absolü nötrofil düzeyleri anlamlı olarak diğer gruba nazaran daha yüksek saptandı. Ölen gruba daha ileri detay amaçlı ayrı bir analiz yapıldı. Bu analizin sonucuna göre absolü nötrofil düzeyleri istatistiksel olarak daha kuvvetli olacak şekilde anlamlı yüksek saptandı. Diğer yandan hastaların 48. saat beyaz küre sayıları anlamlı olarak yüksek saptandı.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil sayısı, akut myokard infarktüsü, tam kan sayımı

ABSTRACT

Durak, M.I. Short-Term Effects of Neutrophils Levels on Clinical Situation and Laboratory in Patients Performed Reperfusion Therapy with Acute Myocardial Infarction . Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Cardiology, Eskisehir, 2010. Acute myocardial infarction, coronary total occlusion is characterized by inflammation, based on a clinical basis. In this study, we investigated the relationship between levels of neutrophils in reperfusion therapy in patients with acute MI and re-infarction, death, stroke. 72 patients with acute ST elevation MI in (mean age 67 ± 10) to examine the levels of absolute neutrophil 0, 4, 24, and 48 Hours of complete blood count was performed. All patients were monitored while they were hospitalised in the coronary care unit. Patients were divided into two groups death, re-infarction or stroke occur or not. Adverse clinical end points studied in patients with absolute neutrophil levels were significantly higher than other groups. A separate analysis was performed for further details of death group. According to the results of this analysis, absolute neutrophil levels were statistically more significantly higher than. On the other hand 48 hours after the adoption of the patients studied were significantly higher white blood cell counts.

Key Words: Neutrophil count, acute myocardial infarction, complete blood count

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateroskleroz	3
2.2. Aterosklerozun Patofizyolojisi	4
2.3. Aterosklerozun Histopatolojisi	5
2.4. Aterosklerozun Etyopatogenezi	8
2.5. Aterosklerozda Yer Alan Diğer Hücreler	12
2.6.Ateroskleroz Risk Faktörleri	14
2.7.Akut Miyokard İnfarktüsü	20
2.8. Koroner Arter Hastalığında İnflamatuvar Markerların Yeri	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4.BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	39
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKS	Akut koroner sendrom
AMİ	Akut myokard infarktüsü
CK	Kreatin kinaz
CRP	Serum reaktif protein
Cx	Sirkumfleks arter
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiyogram
HDL	Yüksek yoğunlukta lipoprotein
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
İL-1	İnterlökin-1
İL-6	İnterlökin-6
İL-10	İnterlökin-10
KYBÜ	Koroner yoğun bakım ünitesi
LAD	Sol ön inen arter
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunlukta lipoprotein
NCEP	National Cholesterol Education Program
NO	Nitrik Oksit
Ox-LDL	Okside LDL
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
PMVT	Polimorfik ventriküler taşikardi
RCA	Sağ koroner arter
sCD40L	Çözünebilir CD40 ligandı
SVO	Serebrovasküler olay
TEKHARF	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TNF α	Tümör nekrozis faktör α
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu	6
2.2. Tip II aterosklerotik lezyonun progresyonu	7
2.3. Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu	7
2.4. Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu	8

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	17
2.2. Dislipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri	19
4.1. Hastaların klinik özellikleri	35
4.2. Hastaların hematolojik parametreleri	36
4.3. Ölen grupla karşılaştırmalı hematolojik parametreler	37
4.4. Hastaların biyokimyasal parametreleri	38

1. GİRİŞ

Ateroskleroz, Batı dünyasında görülen en sık ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Dünya Sağlık Örgütü(WHO), yakın gelecekte, aterosklerozun, tüm dünyada da en sık mortalite nedeni olacağını bildirmiştir.(1) Koroner aterosklerotik hastalıkların (KAH) tedavisinde devam eden gelişmeler dolayısıyla giderek daha ileri yaşlarda görülmesine rağmen insanlar bu hastalıklar nedeni ile ölmektedir. WHO verilerine göre 1998 yılı itibariyle iskemik kalp hastalığına bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin % 13.7' sinden sorumludur ve her iki cinsiyette de en sık ölüm sebebidir.

Koroner arter hastalığının patogenezi multifaktöriyel olmasına rağmen aile ve tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan çalışmalar genetik üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. Bugün elimizdeki bilgiler ışığında çevresel faktörlerin de etkisi altında genetik determinasyon, hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi safhalarında etkili gözükmektedir. Net olan bir konu inflamatuvar mekanizmaların ateroskleroz üzerinde temel bir etkiye sahip olduğudur. Özellikle son dekada moleküler tıptaki gelişmeler sayesinde inflamatuvar sürecin ateroskleroz başlangıç ve ilerleyişinde öneminin sanılandan daha fazla olduğu görülmüştür.

Uzun yıllardır aterosklerozun öncü lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortada görüldüğü bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolestrolesemi olan annelerin fetüslerinde başladığı bilinmektedir. Bu nedenle, bu hastalıkla mücadele edebilmek için ömür boyu çaba sarf edilmesi gerekmektedir (2).

TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 2000 yılı verilerine göre Türkiye'de KAH sayısının 2000 yılı itibari ile yaklaşık iki milyon olduğunu ve ülkemizde her yıl yaklaşık 160000 kişinin KAH nedeniyle öldüğü bilinmektedir (3). Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin % 43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir(4).

Hızla gelişen tıp ile beraber, beklenen ortalama insan ömrü artmış, kardiyovasküler hastalıkların sıklığı artmış ve ülke ekonomilerinde sağlık

harcamaları daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. Yapılan maliyet-etkinlik çalışmaları, hastalık geliştikten sonra sağlık harcamalarının ne denli yüksek olduğunu ortaya koyduğundan, artık tedavi edici hekimlikten ziyade koruyucu hekimliğin ön plana alınmasına ve hastalıklar daha gelişmeden önce gerekli önlemlere yönelik girişimlerin başlatılmasına yönelinmiştir. İşte buradan yola çıkılarak, mortalite sıralamasında birinciliği elden bırakmayan kardiyovasküler hastalıklar henüz gelişmeden alınacak birincil (primer) korunma tedbirleri düşünülmüş ve risk faktörleri ortaya çıkmıştır. Framingham Kalp Çalışması(5) toplumunda genel risk faktörlerinin tanımlanmasında hayati rol oynamıştır. Bu çalışmada geniş ölçüde araştırılan risk faktörleri yaş, sigara, genetik yatkınlık, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi ve diabetes mellitus (DM) olmuştur. Global riski azaltma yaklaşımlarının başında, kişinin risk derecesini belirlemek ve tedavi hedeflerini ona göre saptamak gelmektedir.

Koroner kalp hastalıklarının sadece yarısında hiperlipidemi görülmesi nedeni ile aterosklerozun başlangıç ve gelişiminde diğer inflamatuvar mekanizmaların da rol aldığını kanıtlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Son zamanlarda yeni aterosklerotik risk faktörleri üzerinde durulmaktadır.

Koroner mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya ve Estonya'dan sonra üçüncü sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktayız (7). Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir. Gelişmekte olan ülkelere göre ziyade gelişmiş ülkeler örneğine benzeyen bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde 2010 yılında halen 2 milyon civarında olan koroner kalp hastası sayısının 1.4 milyon artarak 3.4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir (7) Son iki dekatta KAH'a yol açan risk faktörlerini tanımlamada çok büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak toplumdaki KAH prevalansını açıklamada ve bazı hastalarda gelişen prematür KAH nedenini açıklamada bu klasik risk faktörleri tek başlarına yeterli olamamaktadır. Örneğin akut myokard infarktüsü (AMİ) veya kararsız anjinalı hastaların yaklaşık yarısı klasik kardiyovasküler risk faktörlerini taşımazlar (6).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz gelişmiş toplumlarda ölüm ve sakatlığın en önemli nedenidir. Ateroskleroz ile ilgili elimizdeki bilgilere rağmen bu hastalığın bazı temel özellikleri halen anlaşılamamıştır. Çok sayıda yaygın ve sistemik risk faktörlerinin hastalığın ortaya çıkışına eğilimi artırmasına karşın ateroskleroz özellikle dolaşımın çeşitli bölgelerini etkilemekte ve etkilenen dolaşım yatağının özelliğine göre değişik klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır.

Ateroskleroz, Yunancada ‘yulaf’ veya ‘yulaf ezmesi’ anlamına gelen “athere” ve sert anlamına gelen “sclerosis” kelimelerinden türetilmiştir. Bu isim, iki bileşenden oluşan – lipidden zengin (yumuşak) bileşen ve kollajenden zengin (sert) bileşen – olgun ateroskleroz plağını tanımlamaktadır, ancak ateroskleroz sinisi, kronik ve ilerleyici fibroinflamatuvar bir süreçtir.

Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteryel hastalık grubunun bir parçasıdır. Elastik arterlerin ve büyük, orta büyüklükteki müküler arterlerin hastalığıdır. Arter yatağını düzenli bir şekilde tutmaz, fokal olmaya eğilimlidir (8). Ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulma ile başlar. Son evresi olan plak rüptürü aşamasında, endotel fonksiyonlarındaki bozukluğun önemli katkısı vardır. Başlangıçta endotel altında lipid birikimi, makrofajların köpük hücresi oluşturması, daha sonraki aşamalarda düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu, kollajen sentezi, sonunda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile karakterize olan aterogenezin her aşamasında endotel, hem olaya birinci derecede katkıda bulunan ve hem de olaydan birinci derecede etkilenen dokudur (9). Aterosklerotik süreç belirgin olarak intima tabakasında lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve medial düz kas hücrelerinin birçoğunun intima tabakasına göç etmiş olmasına bağlıdır. Medial atrofisinin sonucu olarak arter dilate olur. Media tabakasında remodelling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları

korunmuş olur. Arter ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen anjiyografik değerlendirmede normal görünebilir(10).

Ateroskleroz devamlı gelişim gösteren, makroskopik olarak normal arterden, belirgin hasarlı rüptüre plaklı bir damara kadar geniş perspektifi olan bir hastalıktır.

2.2. Aterosklerozun Patofizyolojisi

2.2.1. Normal Arter Duvarı

Arter duvarı üç tabakadan oluşur: Arter duvarı ve dolaşan kan arasında bariyer oluşturan tunika intima, kalın kas tabakası olan tunika media, çevredeki organların bağ dokuları ile birleşen bir bağ dokusu tabakası olan tunika adventisya.

Tunika intima

“Endotelyum” denen sürekli tek hücre tabakası, bunun bazal membranı ve az miktarda pirimitif mezenşimal hücrelerle birlikte olan bir bağ dokusu tarafından oluşur. Bu tabakada yaşam boyunca ilerleyici intimal kalınlaşma olur. Bu durum bağ dokusu lifleri, proteoglikanlar ve mezenşimal hücrelerin sürekli birikmesine bağlıdır. Mezenşimal hücrelerin kontraktilite kapasitesini kaybetmiş modifiye düz kas hücreleri olduğu düşünülmektedir.

Tunika media

Arter duvarının en geniş tabakasıdır. Tek bir hücre tipinden, vasküler düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Vasküler düz kas hücresi arterin hücre kitlesinin büyük bir kısmını ve medianın ekstrasellüler matriks bileşenlerini oluşturur. Düz kas hücreleri birbirlerine birleşme yeri kompleksleri ile yapışan uzun hücrelerdir. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olmuştur ve arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevrelerler.

Tunika adventisya

Çevredeki bağ dokusu stroması içine devam eden bir bağ dokusu yapısıdır. İç kısmı fibrözdür ve ön planda kollajen ve elastinden oluşur. Media tabakasından

uzaklaştıkça bunların yerini gevşek bağ dokusu alır. Adventisya liflere ek olarak fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve sempatik sinir uçlarını içerir. Normal arterde medianın iç kısmı ve tüm intima avaskülerdir (11).

2.3. Aterosklerozun Histopatolojisi

Ateroskleroz gelişiminde 3 evre vardır. Değişen bu plak tipleri aterosklerozun değişik safhalarını yansıtır. Koroner ateroskleroza bağlı esas mortalite ve morbidite komplike lezyonlara bağlıdır.

2.3.1. Aterosklerotik lezyonlar

Yağlı çizgilenme

Tüm risk faktörleri etkilerini damar endoteli üzerinde yapmaktadır. En erken ateroskleroz lezyonu sayılan yağlı çizgiler erken çocukluk döneminde dahi görülmektedir. Bu lezyonlar köpük hücresinden zengin olup, damar yüzeyinden kabarıktır. Bu görüntü içleri yağ dolu köpük hücreleri nedeni ile oluşmaktadır. Yağlı çizgilere düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL) girişi artarsa lezyon daha ileri aşamalara ilerler.(12)

Fibroz (stabil) plak

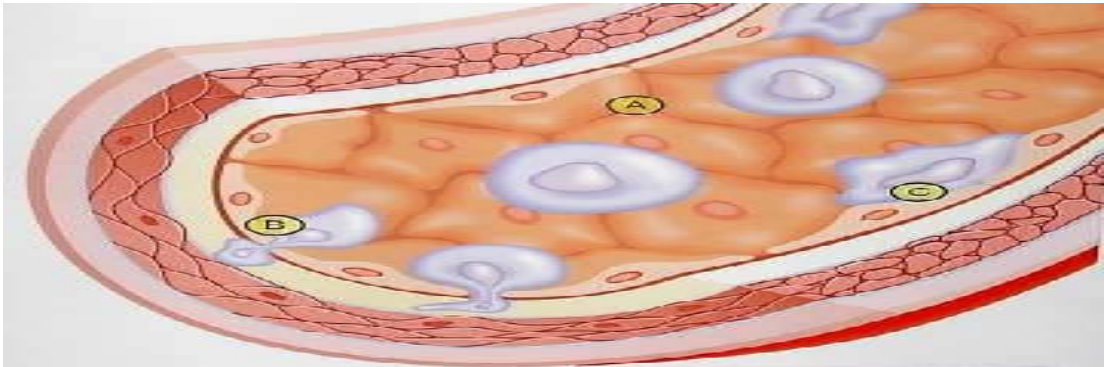
Zaman içinde risk faktörlerinin devam etmesi ile subendotelyal depolanma giderek artar. Makroskopik olarak beyaz renklidir, lümeneye doğru büyür ve lümeni daraltır. Bu lezyonda en dışta endotel hücreleri, altında düz kas hücreleri, makrofajlar ve T- lenfositler bulunur. Bu evrede mediadan intimaya çekilen düz kas hücreleri bir fibröz başlık oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlığın temel işlevi lümendeki kan ile lezyonun merkezindeki aterojenik lipid çekirdeğini birbirinden ayırmaktadır. Arter lümeninin kısmen tıkanmasına ve klinik olarak semptomların gelişmesine yol açar. Ama asıl klinik olaylar, bu aterosklerotik plağın rüptüre olmasıyla ilgilidir(12).

Komplike lezyon (zedelenebilir plak)

Aterosklerotik plak dıştan mekanik stres ve risk faktörlerinin devam etmesi ile yıpranırken, bir taraftan da içten yıpranır. Devam eden inflamatuvar süreç nedeni

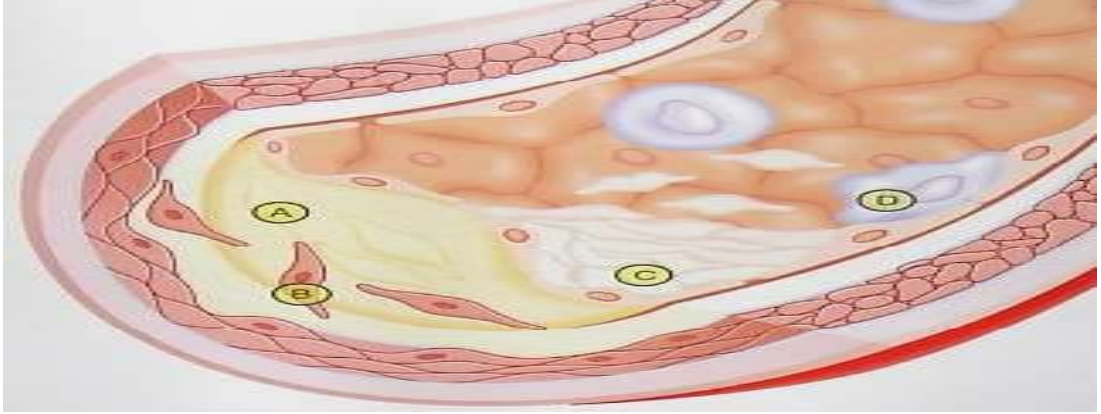
ile, plak içindeki makrofajlar metalloproteinazlar salarak plağın fibröz çatısını yıpratır. Fibröz yapıda yapım ile yıkım dengededir. Plağın lipid çekirdeği içeriği % 40'ı aştığında zedelenebilir plaktan bahsedilir. Plağın fissüre veya rüptüre olması ile klinik kardiyovasküler olaylar ortaya çıkar. Plağın üstündeki endotel ayrılınca, subendotelyal doku kan ile temasa geçer. Subendotelyal doku, faktör VII ve lipoprotein (a)'dan zengin olup trombojenik özelliktedir. Bu şekilde trombüs gelişir. Oluşan trombüs damar duvarını tam veya kısmi olarak tıkayarak akut kardiyovasküler olaylara neden olur(12).

Bu sınıflamanın dışında Amerikan Kalp Cemiyeti plak tiplerinin gelişimine göre de bir sınıflama yapmıştır. Tip1 lezyonlar minör lipid birikimi ve monositlerin endotel yüzeyine yapışıp, arter lümeninden intimaya geçmeleri ile oluşan seyrek makrofaj köpük hücrelerinden oluşur.(şekil 2)



Şekil 2.1. Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu (A endotel geçirgenliği, B lökosit göçü, C lökosit adhezyonu) (13)

Tip 2 lezyonlar çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin, sağlam endotel altında bölgesel toplanması ile olan yağlı çizgilenmelerdir. Bu lezyonlarda az miktarda lipidle dolu düz kas hücreleri, mast hücreleri ve T lenfositleri bulunur.(şekil 2.2.)



Şekil 2.2. Tip II aterosklerotik lezyonları progresyonu

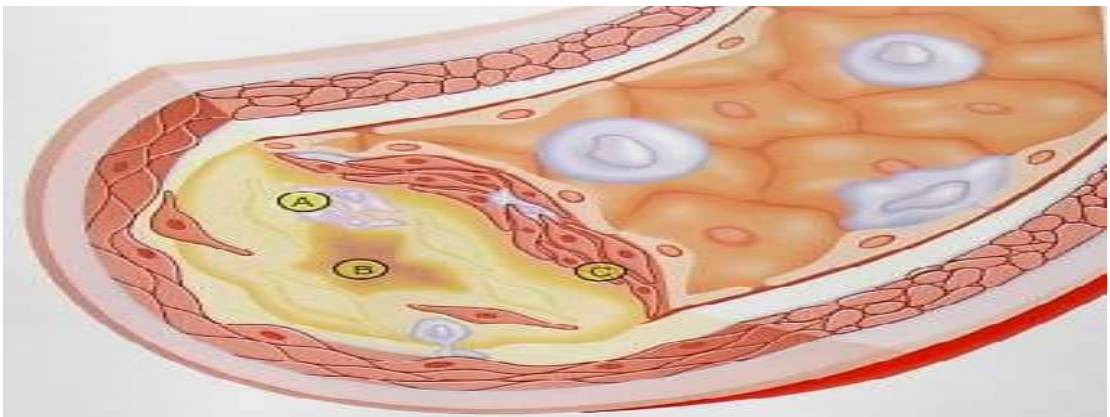
A- köpük hücre gelişimi, B- Kas hücresi göçü,

C- Trombosit adhezyon ve agregasyonu, D- Lökosit adhezyonu ve girişi.(13)

Tip 3 lezyonlar ise yukarıdaki lezyonlara ek olarak, bu lezyonlar az miktarda extraselüler lipid kümeleri içerir. Tip 1-3 lezyonlar, koroner aterosklerozun önce lezyonları sayılmasına rağmen klinik semptomlara yol açmazlar.

Tip 4 lezyonlar burada extraselüler lipid hücreleri bir araya gelerek, lipid çekirdek oluşturur. Bu çekirdek ince bir düz kas tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. (şekil 2.4.) Bu lezyonlar genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır. Bu aşamada yeniden yapılanma başlar.

lenfositleri bulunur.(şekil 2.2.)



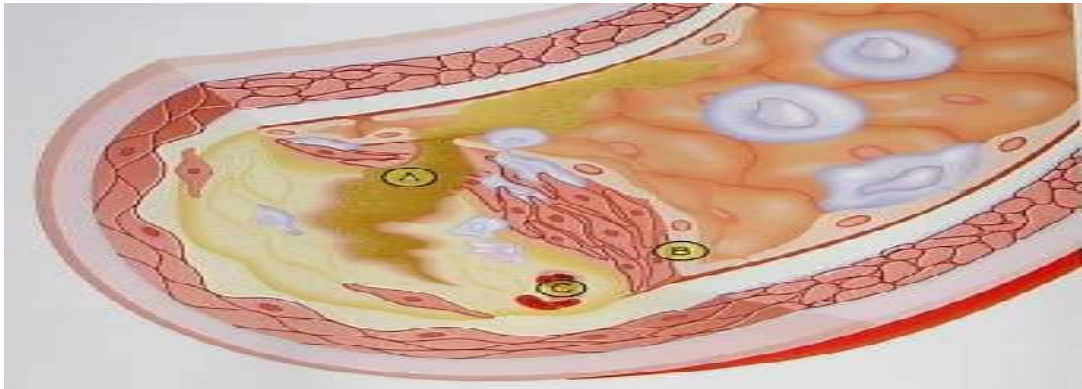
Şekil 2.3. Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu(13)

A- Makrofaj birikimi, B- Nekrotik çekirdek oluşumu,

C- Fibröz tabaka oluşumu.

Tip 5 lezyonlar aşamasında yoğun bağ dokusu depolanması vardır. Bu fibrozis düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Bu lezyonlar çoğunlukla büyüktür ve bu nedenle yeniden remodeling ile kompensasyon gelişmediğinden lümen daralır. Tip 6 lezyonlar tip 5 plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun nedeni plak yırtılmasıdır.(şekil 5) AMİ'de klinik olayların nedeni tip 6 lezyonlardır.

Tip 7 lezyonlarda yoğun kalsifikasyon varken Tip 8 lezyonlarda Plakların neredeyse tümü kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Son iki tip lezyonlar, 5. ve 6. tip plaklara göre daha stabildir. Bu nedenle plak stabilizasyonunun önemi üzerinde durulmaktadır. Son dönemde statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonuna neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.(14)



Şekil 2.4. Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu(13)

A- Plak rüptürü B- Fibröz plak kalınlaşması, C- Plak kanaması

2.4. Aterosklerozun Etyopatogenezi

Aterosklerozun nedeninin belirlenmesi için çok yoğun çabalar harcanmaktadır. Bu nedenle patogenez ile ilgili pek çok teoriler öne sürülmüştür. En son kabul ve en çok geçerlilik kazanan hipotez damar endotelinde meydana gelen inflamasyonun aterosklerozu başlattığı ve ilerlettiği şeklindedir.

2.4.1. Lipid Hipotezi

En eski hipotezlerden biridir. Aterosklerozun damar duvarında lipid birikmesi ile oluştuğu gösterildi. Ancak bu hipotez, kolesterol düzeyleri normal olan hastalarda gelişen aterosklerotik kalp hastalıklarını izah edememektedir.

2.4.2. Trombojenik Hipotez

Bu hipoteze göre, damar içinde oluşan trombüs yavaş yavaş arter duvarı içine girer ve ateroskleroza sebep olur. Ancak bu hipotez immatür damarlardaki ateroskleroza izah etmez. Trombüs sebep değil bir sonuçtur.

2.4.3. Hasara Yanıt Hipotezi

Aterosklerozda oluşan dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme şeklindeki yanıtı sonucunda olduğuna inanıldı.

2.4.4. Modifiye Hasara Yanıt Hipotezi

1973'te Russel Ross ve John Glomset hasara yanıt hipotezini modifiye ettiler. Endotel yaralanmasına karşı aşırı damar düz kası hücreleri proliferasyonu sonucunda, aterom plağın oluşumu gösterildi. Bu hipotez daha sonra revize edildi: Endotel disfonksiyonun aterosklerozun temelinde rol oynadığı fark edildi. Bu hasar yapıcı ajanların risk faktörleri (DM, hiperlipidemi, okside LDL, HT, sigara) olduğu bilinmektedir.

2.4.5. İnflamasyon Teorisi

Son çalışmalar Ross'un hipotezinin devamı olarak yapılan çalışmalardır. İnflamasyon teorisinde en göze çarpan özellik endotelial disfonksiyondur. Bu sürecin en önemli hücreleri endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve inflamatuvar hücrelerdir. Sonuç olarak gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar aterosklerotik plağın oluşumunu başlatır.

2.4.6. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Ateroskleroz arter intimasında aterojenik lipoprotein birikmesine karşı karmaşık inflamatuvar ve fibroproliferatif bir cevaptır (15). İnsanda aterosklerozun ilk basamağı hala tartışmalıdır ancak çeşitli patofizyolojik gözlemler endotelial hasara

cevap şeklinde olduğu yönündedir. Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde, hasar sonucunda oluşan endotel disfonksiyonu, süreci başlatmaktadır (16). Koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilen durumların hemen hepsi (sigara, hiperkolesterolemi, HT, DM, okside LDL-kolesterol) endotelde hasara neden olarak, endotel fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (17). Endotel, hasara cevap olarak normal homeostatik özelliklerini değiştirir ve bu olaylar aterosklerozun başlaması, ilerlemesi ve aterosklerozla ilişkili klinik olaylarda önemli rol alırlar; artan permabilite ile lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlanması, kan lökosit ve trombositlerinin adhezyon kapasitesinin artması, pro- ve antitrombotik faktörlerin oranlarının değişimi, büyüme faktörleri, sitokinler ve vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında bölgesel değişiklikler bu duruma örnek gösterilebilir (18).

2.4.7. Hasar Oluşturan Lipoprotein Retansiyonu

Plak oluşumunda ilk olay aterojenik lipoprotein parçalarının intimada birikmesi ile başlar (19). İntimada proteoglikanlarla kaplanan lipoprotein parçacıkları subendotelyal boşluğa geçer. Bu durum, proteoglikanlarla kaplı lipoprotein subendotelyal boşlukta oksidasyonunu ve diğer bazı biyokimyasal değişikliklerin oluşumunu kolaylaştırır. Bu oksidasyon sonucunda oluşan okside LDL-kolesterol (Ox-LDL), proinflamatuvar ve sitotoksik bir partikül olup, makrofaj temizleyici reseptör tarafından tanınarak hücre içi lipid birikimi ve köpük hücre oluşumunu hızlandırır (19-20).

2.4.8. Okside-LDL

Subendotelyal bölgeye geçen LDL, burada oksitlenerek aterosklerozun erken evrelerinde önemli rol oynadığı düşünülen ox-LDL'ye dönüşür. Okside-LDL dolaşımdaki monositler için kemoatraktandır, hücre çoğalmasını ve sitotoksisiteyi uyarır. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanan monosit kemotaktik protein-1 ve makrofaj koloni-stimüle edici faktör gibi çeşitli sitokinlerin üretimi de ox-LDL tarafından indüklenir. Ayrıca, okside LDL, endotel hücreleri ve monositleri uyarak hücre yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar. Arter duvarındaki kalınlaşmayı artıran düz kas hücre çoğalması da sitokinler ve okside-LDL'nin indüklemesiyle gerçekleşir (19-20) .

2.4.9. Endotelial Aktivite ve Adezyon Moleküllerinin Rolü

Aterosklerotik lezyon, sıklıkla aktif endotel altında lezyona meyilli bölgeler olan arterlerin bifurkasyonu, kıvrımlı ve dallanma bölgelerinde başlar. Fokal lezyon oluşumunda sorumlu bölgesel faktörler tam olarak anlaşılacakla birlikte bu bölgelerde kan akımı değişkenliği, düşük "shear stress" ve artmış türbülans gözlenmiştir (21-22). Bunun yanında, endotel kaynaklı nitrik oksidin (NO) aterosklerozisin erken bir belirleyicisi olduğu ve aterojenik gelişim sürecinde önemli bir paya sahip olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Aterosklerotik damarda NO aktivitesinin azalması, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona ve lökositlerin endotele adezyonuna neden olur (23). Endotel, normal şartları altında lökosit adezyonuna dirençlidir. Endotelial hücre yüzeyinden monosit ve T lenfositlerin endotel hücrelerine yapışması için bazı lökosit adezyon moleküllerinin miktarında artma gözlenir. İmmünglobulin üst ailesinden olan "vascular cell adhesion molecule-1" (VCAM-1) ve "intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1) adı verilen bu moleküller aterosklerozun ilk evresinde bile endotel yüzeyinde bulunur. Düz kas hücrelerinde de bulunan VCAM-1 ve ICAM-1 lökositler ile düz kas hücrelerinin etkinleşmesine, sonuçta düz kas hücre göçü ve proliferasyonuna da aracılık eder (24-25). Ateroskleroza meyilli bölgelerde lipoproteinlerin subendotelial bölgeye migrasyonundan hemen sonra bu moleküllerin salınımında artış olur ve lökositler endotele yapışıp, intimadan içeriye girerler.

Selektin diğer bir adezyon molekülüdür. E-selektin endotel hücrelerinde, L-selektin lökositler üzerinde, P-selektin ise trombositler üzerinde bulunur. Aterom plağından E-selektin daha az miktarda salgılanmaktadır ve lökosit toplanmasında asıl rolü daha çok miktarda salgılanan P-selektinin oynadığı bildirilmiştir (26-27) Aterosklerozda salınımı artan tümör nekrozis faktör- a (TNF-a) ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinlerin uyarısı ile hücre yüzeyindeki selektin yoğunluğu artar (28-29). Lökositlerin endotele tutunması ve subendotel tabakaya geçişi hızlanır. Hayvan çalışmalarında, lökosit immobilizasyonu ve adhezivitesinin kontrolünü, özellikle immünglobulin üst ailesine ait olan adezyon moleküllerinin gerçekleştirdiği gösterilmiştir (30-31).

Aterosklerozun patogeneğinde tartışmasız rolü olduğu bilinen ve inflamasyonun tetiklenmesinde önemli katkıları bulunan diğer bir sitokin 'nükleer

faktör kB (NF-KB)'dır. Nükleer faktör-KB proinflamatuvar bir kemokin olan MCP-1 üretiminin hızlanmasına neden olur. Bunun yanında aterosklerozun patogeneğinde rol oynayan birçok sitokin ve enzim genlerinin aşırı etkinleşmesini de uyarır (32).

Endotele yapışan monosit ve T hücrelerinin arter duvarından içeri girebilmeleri için de güçlü bir uyarı almaları gerekir. Lökositlerin göçünü yönlendiren bu uyarı protein yapıda olan kemoatraktan sitokinler ve/veya kemokinler tarafından gerçekleştirilmektedir. Ateroskleroz sürecinde endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar, MCP-1'in "over- ekspresyonuna" katkıda bulunur (33). İlave olarak, MCP-1 ateroskleroz plağında diğer damar kesitlerine göre daha yoğun bir biçimde bulunmaktadır (34). MCP-1, Ox-LDL ile birlikte monosit ve T lenfositler üzerine güçlü attraktan etki gösterir ve bu hücrelerin subendotelyuma geçişlerine aracılık eder.

2.5. Aterosklerozda Görev Alan Diğer Hücreler

2.5.1. Düz Kas Hücreleri

Esas görevi arter tonusunu sağlamak olan düz kas hücreleri, aterosklerotik plak oluşumu sürecinde medya tabakasından, intimaya geçerler. Lezyonun fibroproliferasyon aşamasında intimada görülen düz kas hücreleri, ilerlemiş lezyonun bir göstergesidir (35). Aterosklerotik plak içindeki düz kas hücrelerinin, damar oluşumunun ilk evrelerinde yer alan düz kas hücrelerine benzer yapıda olması nedeniyle bu hücrelerin temel görevinin onarım olduğu düşünülmüştür. Hasarlanan endotelden salgılanan maddelere cevap olarak hasarlı bölgeye göç etmeleri, gerekli glikozaminoglikan, elastin, kollajen gibi maddeleri salgılamaları bu düşünceyi desteklemektedir (36).

2.5.2. Makrofajlar ve T- Lenfositler

Hümmoral ve hücrel immün sistemin ateroskleroz gelişimini modüle ettiğine inanılmaktadır. Makrofajların bağışıklık sisteminde T lenfositlere antijen sunan birincil hücreler olması ve aterosklerotik plakta T lenfositlerle yoğun etkileşimlerinin gösterilmiş olması bu inancı desteklemektedir (37).

Makrofajlar dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir ve bebeklik çağından itibaren subendoteliyal dokularda görülmeye başlar. Hayatın erken

dönemlerinde kümeler oluşturmaksızın tek tek bulunan makrofajlar genellikle lipid damlacıkları içermezler. Kan kolesterolü yüksek kişilerde ise genç yaşlardan itibaren köpük hücrelerine dönüşebilirler. Makrofajlar lezyona yerleştikten sonra biyolojik maddeler salgılayarak, yeni makrofajların gelmesini, düz kas hücreleri ve fibroblastların çoğalmasını sağlayarak, bağ dokusu sentezini uyarırlar (38). Makrofajlar endotel tarafından başlatılan LDL'nin oksidasyonunun tamamlanmasına katkıda bulunur. Oksidasyon sonucunda lipoprotein partikülleri üzerindeki apolipoproteinB (apoB) proteini, "scavenger" (çöpçü) reseptörler tarafından tanınacak şekilde dönüşürler. Makrofajlar bu reseptörler aracılığı ile ox-LDL'yi fagosite edip parçalarlar.

Oluşan kolesterol bileşikleri makrofaj içerisinde kolesterol esterleri şeklinde depolanır. Böylelikle lipid damlacıkları ile dolan makrofajlar aterosklerozun prototip hücresi olarak bilinen 'köpük hücreleri'ne dönüşür (39-40).

2.5.3. Trombositler

Aterogenezin tüm aşamalarında lezyon üzerinde trombosit kümeleri görülebilir. Trombositler içerdikleri granüllerde pek çok sitokin, mitojen ve vazoaaktif madde taşırlar. Herhangi bir nedenle tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona neden olarak inflamatuvar sitokinlerin hücre zarında belirmesine neden olur. Bu sitokinlerden en önemlilerinden biri CD40 glikoproteinidir. CD40, düz kas hücreleri, makrofajlar, T hücreleri ve trombositleri de içeren hücre grupları arasında etkileşime neden olan güçlü bir mediyatör olarak görev yapar (41). Trombozis sürecinde, çözünebilir CD40 ligandı (sCD40L) arteriyel trombüslerin stabilizasyonuna yönelik GPIIb/IIIa reseptörleri ile etkileşmektedir. sCD40L düzeyi yüksek olan AKS hastalarda prognoz daha kötü, ölüm veya reinfarktüs riski daha yüksektir (42). Okside-LDL, çeşitli hücre tiplerinde sCD40L artışına yol açmaktadır. Statin tedavisi ile ox-LDL'ye verilen cevap ile sCD40L düzeyleri azalmaktadır. Dolayısıyla statinlerin anti-trombotik etkileri sCD40L üzerinden gerçekleşmektedir (43).

2.6. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Aterosklerozun gelişiminde bazı risk faktörlerinin etken olduğu günümüzde kanıtlanmıştır. Bu risk faktörlerinin önemi kanıtlanmış olanlar ve multivariate analizle bile etkinliğini kaybetmeyenler majör risk faktörü olarak adlandırılır. Bu majör faktörler toplumdaki risk artışının %90'ından sorumludur.(44,45,46,47)

2.6.1. Yaş

Miyokard infarktüsünden olan ölümlere bakıldığında hastaların %80'inde yaş 65'in üstündedir.(48)Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda ise 55 yaş ve üstü önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2003 Hipertansiyon kılavuzuna göre ise bu risk faktörü erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda ise 65 yaş ve üstü olarak belirlenmiştir.

2.6.2. Cinsiyet

Erkek cinsiyet pek çok çalışmada başlı başına bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Koroner arter hastalıklarının %60'ı erkeklerde görülür. Aterosklerotik kalp hastalıkları erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat daha fazladır.(48)

2.6.3. Aile Hikayesi

Ailede veya 1.derecede akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadınlarda 65 yaşın altında KAH bulunması major risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü bulunan kişilerde erken ateroskleroz riski 12 kat artmaktadır.

2.6.4. Sigara

Gençlerde ve yaşlılarda, tüm ırklarda ve her iki cinsiyette de içilen sigara miktarı ile KAH arasında güçlü bir ilişki vardır.(49) Sigara içiciliği miyokard enfarktüsü ve ani ölüm riskini erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat artırmaktadır.(50) TEKHARF çalışması, sigara içiciliğinin ülkemizdeki en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Ülkemizde erkeklerde sigara içme alışkanlığı azalırken, kadınlarda ise tam tersine ciddi bir artış göstermektedir. Türk

kadınlarında KAH'a bağı mortalite Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyededir. (51) Sigara içiminin bırakılması KAH riskini hızlı bir şekilde azaltmaktadır. Bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski bir yıl veya daha kısa sürede içmeyen bir kişinin düzeyine inmektedir.(52)

2.6.5. Hipertansiyon

Hipertansiyon KAH için bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir. Sistemik arteriyel HT, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte KAH için bağımsız bir risk faktörüdür.(53) Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. Koroner kalp hastalığı hipertansiflerde, normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır.(54)

Kan basıncının temel bileşenleri arasında kararlı bir bileşen (ortalama arter basıncı) ve pulsatil bir bileşen (nabız basıncı) yer almaktadır. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin elastikiyeti azaldığı için sistolik basınç artar ve diastolik basınç azalır. Bu da nabız basıncının artmasına neden olur. Framingham çalışmasına göre KAH riskini belirlemede nabız basıncı, sistolik ve diastolik basınçtan daha üstündür. Artan yaşla birlikte damar elastikiyetinin azalması, yaşlılarda görülen KAH'larında önemli bir paya sahip olabilir.(55)

Hipertansiyon insülin direnci, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, hiperlipidemi, sol ventrikül hipertrofisi ve obezite ile ilişkilidir. İzole HT popülasyonun %20 sinden azında görülür.(56)

Hipertansiyonu olan ve AMİ geçirenlerde infarktüs sonrası angina pektoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner baypas operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır (57).

TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, HT'nin erişkinlerimizde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur. Hipertansiyon ülkemizde çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5 milyon erkek ile 7 milyon kadımızda bulunduğu tahmin edilmektedir (3)

2.6.6. Diabetes Mellitus

Diyabet varlığı KAH'a eşdeğer olarak kabul edilmektedir. Diyabet KAH için bağımsız bir faktördür. Erkek ve kadınlarda riski sırası ile 2 ve 4 kat artırır.(58) Miyokard enfarktüsü geçiren tip 2 DM'li hastaların sağ kalım oranları, diyabetik olmayan hastalara göre çok daha kötüdür.(59,60)

Diyabetli erişkin hastaların %70-80' inde ölüm sebebi KAH, serebrovasküler olaylar (SVO) ve periferik damar hastalıklarıdır. İnsüline bağlı diabeti olan hastalarda lipoprotein (a) yüksektir. İnsülin, damar duvarında düz kas proliferasyonunu uyararak ve arter duvarında kolesterol esterlerinin toplanmasını artırarak ateroskleroza katkıda bulunur.(61,62)

Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipideminin diğer özellikleri düşük HDL ve artmış trigliseridleri kapsamına almaktadır (63).

TEKHARF çalışmasında, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama % 6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuş, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı verici olduğunu vurgulamıştır. Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda KAH'ın önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur (51).

Diyabet KAH risk faktörlerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırırken, MI riskini bağımsız olarak arttırdığı düşünülmektedir. Ancak diyabetli hastalarda kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolünün koroner risk üzerine etkisi çözülememiştir(64).

2.6.7. Obezite

Şişmanlık her iki cinste olmak üzere, özellikle kadınlarda KAH riskinin artırmaktadır. Obezite prevalansı bütün dünyada giderek artan ve pek çok ülkede

epidemik boyuta ulaşan bir sağlık problemi haline gelmiştir.(65) Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obez'dir.(66)

TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür. Yine ülkemizde yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde beden kitle indeksi kadınlarda 1.26 kg/m², erkeklerde 1.29 kg/m² artmıştır. Bu da bize, kendi toplumumuzun da hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu göstermektedir (67). Reaven, insüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompensatuar hiperinsülineminin HT, diyabet, düşük HDL, LDL baskınlığı ve yüksek plazma fibrinojeni, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombik durum gibi koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturduğunu öne sürmüştür. Bu durum, insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılmıştır (68). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı [National Cholesterol Education Program (NCEP)] Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırlamıştır (69). Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2.1. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (69)

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi):	
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserit	> 150 mg/dl
HDL	
Erkek	< 40 mg/dl
Kadın	< 50 mg/dl
Kan basıncı	≥ 130/85 mmHg
Açlık plazma glikozu	> 110 mg/dl

2.9.8. Dislipidemi

Serum kolesterol yüksekliği ile KAH arasında güçlü bir ilişki vardır. Aterosklerozda lipidlerin rolü ile ilgili bildiklerimiz diğer risk faktörleri hakkında bildiklerimizden çok daha fazladır. Pek çok epidemiyolojik çalışma da bu ilişkiyi desteklemektedir. Aterosklerozun oluşum hipotezlerinden biri olan kolesterol hipotezi ile birlikte LDL'nin en aterojenik kolesterol olduğu bilinmektedir. Yüksek LDL düzeyi, KAH açısından primer risk faktörü olarak görülmektedir. LDL düzeyinin düşürülmesi yalnızca KAH riskini azaltmadığı, aynı zamanda KAH bağlı mortalite ve morbidite'yi de azalttığı izlenmiştir. 1985' te ilki, 1993'te ikincisi ve 2001 Mayıs' ında üçüncüsü yayınlanıp,

2004' te güncelleştirilen, kolesterol değerlendirilmesindeki değişiklikleri ele alan, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün sunduğu Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Erişkin Tedavi Paneli'nin (NCEP-ATP) son kılavuzu dikkate alındığında, bir önceki kılavuza göre kan kolesterol seviyeleri anormal sayılabilecek kişilerin sayısı üçe katlanmıştır. Bu kılavuz, risk değerlendirme stratejilerini değiştirmekle kalmayıp, hiperkolesterolemide agresif terapötik yaklaşımın önemini vurgulamıştır.

NCEP-ATP III'e göre LDL hedeflerini etkileyen majör risk faktörleri şunlardır:

- 1- Yaş (erkekler ≥ 45 yaş; kadınlar ≥ 55 yaş),
- 2- Hipertansiyon(Kan basıncı $> 140/ 90$ mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak),
- 3- Sigara kullanımı(son 1 ayda en az 1 sigara içmiş olmak),
- 4- Ailede erken yaşta KKH öyküsü olması (< 55 yaşındaki birinci derece erkek akrabada ve < 65 yaşındaki birinci derece kadın akrabada KKH olması),
- 5- Düşük HDL kolesterol(< 40 mg/dl veya < 1.05 mmol/l).

HDL kolesterolün ≥ 60 mg/dl veya ≥ 1.55 mmol/l olması negatif bir risk faktörü olarak değerlendirilir ve toplam risk faktörü sayısını bir risk faktörü azaltır.

NCEP ATP III'de diyabetes mellitusun bir risk faktörü olmayıp KAH ile eşdeğer olduğu belirtilmiştir(69).

NCEP-ATP III' ün önerisine göre, 20 yaşın üzerindeki bütün erişkinlerde total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG' ten

oluşan, 9–12 saatlik açlık lipid profiline bakılmalı ve bu inceleme en azından 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Eğer tokluk incelemesi yapılmışsa, sadece total kolesterol ve HDL kolesterol ölçümleri güvenilirdir.

En fazla bir adet risk faktörüne sahip hastalar için uygun tedaviyi belirlemede daha fazla risk değerlendirmesine gerek yoktur. Bu hastaların 10 yıllık KAH riski %10'un altındadır. ATP III, iki veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda Framingham skorlama sistemi kullanarak 10 yıllık KAH riskinin hesaplanmasını önermektedir. Framingham risk skorlaması yaş, TK, sistolik kan basıncı, HDL-K ve sigara içimi durumlarına dayanılarak yapılır. Bu skorlama sistemi hastaları 3 gruba ayırır: 10 yıllık KAH riski > %20, % 10–20 ve < %10 olanlar. 2 ve daha fazla risk faktörü olanlar ve 10 yıllık KAH riski % 20 üzerinde olan hastalar en yüksek risk sınıfındadır.

Tablo 2.2. Dislipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri

Risk sınıfı	LDL hedefi (mg/dl)	Yaşam tarzı değişikliği başlanması için LDL düzeyi (mg/dl)	İlaç tedavisi için LDL düzeyi (mg/dl)	Non-HDL hedefi (mg/dl)
KAH veya KAH eşdeğerleri(10 yıllık risk >%20)	< 100 mg/dl	≥ 100mg/dl	≥ 130mg/dl	< 130mg/dl
İki veya daha Fazla risk faktörü 10 yıllık risk ≤%20)	< 130mg/dl	≥ 130mg/dl	10 yıllık risk %10-20 ise ≥ 130mg/dl 10 yıllık risk <%10 ise ≥ 160mg/dl	<160mg/dl

Risk faktörü (10 yıllık risk < %10)	< 160mg/dl	≥ 160mg/dl	≥ 190mg/dl	<190mg/dl
-------------------------------------	------------	------------	------------	-----------

TEKHARF çalışmasında Total kolesterol/HDL oranının 5'den yüksek olmasının gelecekteki koroner olayların en iyi öngördürücülerinden biri olduğu gösterilmiştir.

2.7. Akut Miyokard İnfarktüsü

2.7.1. Tanım

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 1500000 insan AMİ geçirir ve tüm ölümlerin ¼ kadarı AMİ'ne bağlıdır. AMİ, ciddi ve uzun süreli iskeminin yol açtığı irreversibl hücre hasarı ve nekrozu şeklinde tarif edilir. Hemen hemen tüm AMİ'leri koroner arterlerin aterosklerozundan ve genellikle bunların üzerine eklenen akut koroner trombozisten meydana gelir. Trombozisin en sık nedeni aterosklerotik plağın çatlamasıdır. AMİ'nde aterosklerotik sürecin nedeni ne olursa olsun sonuç, koroner arter ağacının lümenal daralması ve ardından total oklüzyondur.

İnfarktüs sonucu oluşan kontraktilite bozukluğu saniyeler içinde gelişir ve başlangıçta sadece tutulan segmentle sınırlıdır. Sol ön inen dalın (LAD) tıkanmasıyla oluşan infarktüs, sol ventrikülün apikal ve anterior bölgelerinde, interventriküler septumda, anterolateral duvardaki papiller kaslarda ve sol ventrikülün inferoapikalinde gelişir. Sirkumfleks (Cx) artere bağlı infarktüsler sol ventrikülün lateral ve inferoposterior duvarını tutarlar. Sağ koroner arter (RCA) tıkanmalarında interventriküler septumun inferior kısmı, posteromedial papiller kas infarktüsü ve ayrıca sağ ventrikül infarktüsü gelişebilir. Beslediği miyokard segmentleri göz önüne alındığında LAD tıkanmaları ejeksiyon fraksiyonunu en çok etkilemektedir. Miyokard iskemisi ve ardından gelişen infarktüs genellikle endokarttan başlar ve epikarda doğru yayılır.

Akut koroner oklüzyon 15-20 dakikadan uzun sürecek olursa irreversibl kardiyak injuri başlar. İrreversibl injurinin endokarttan epikarda doğru yayılması 4-6 saatte tamamlanır. Bu nedenle koroner kan akımının ilk 4-6 saatte tekrar sağlanması miyokard dokusunda nekrozun yayılmasını önlemektedir. Nekroza

uğrayan dokunun miktarı kollateral kan akımının varlığına bağlıdır. Mİ'de mortalite ve morbiditenin major belirleyicisi miyokard hasarının büyüklüğüdür.

2.7.2. Klinik Prezantasyon

AMİ'li hastaların %20-60' ında prodromal semptomlar saptanabilmektedir. Bu belirtiler genellikle göğüs rahatsızlığı ile karakterizedir ve klasik angina pectoris'e benzemektedir. Fakat istirahatte veya hafif aktivite ile görülürler ve bu nedenle unstabil angina olarak sınıflandırılırlar. Prodromal sempomlar incelendiğinde, hastaların 1/3'ünde bu belirtilerin 1-4 hafta öncesinden başladığı görülmektedir. Geri kalan 2/3'lük kısmında ise son 1 hafta içinde oluşmuştur.

AMİ'nün en önemli klinik belirtisi ağrıdır. Ağrının şiddeti değişkendir, ancak pek çok hastada çok şiddetlidir. Genellikle 30 dk'dan fazla ve çoğunlukla birkaç saat sürer. Ağrı sıkışma ve baskı tarzında olup, genellikle göğsüne birilerinin oturduğu şekilde tarif edilir. Genellikle retrosternal yerleşimlidir, sıklıkla ön göğüsün her iki yanına yayılır ve sol tarafı tercih eder. Ağrı çoğunlukla sol kolun unlar yüzü boyunca aşağı doğru yayılır. Bazı olgularda ağrı epigastriyumda başlar ve abdominal hastalıkları taklit edebilir. Bazen AMİ ağrısı, omuzlara, üst ekstremitelere, boyuna, çeneye ve interskapuler bölgeye yayılır ve yine sol tarafı tercih eder. Önceden anginası olanlarda ağrının kalite ve lokalizasyonu önceki angina pectorise benzer. Ancak çok daha şiddetlidir ve uzun sürer, istirahat ve nitrogliserine yanıt vermez.

Özellikle yaşlı hastalarda ağrı çok belirgin olmayabilir. Bu hastalarda AMİ kendini sol ventrikül yetmezliği semptomları, terleme, bulantı, kusma, dispne, senkop, konfüzyon ve hatta stroke ile belli edebilir.

AMİ geçiren hastaların %50'sinde bulantı ve kusma görülür. İleri derecede halsizlik, solukluk, soğuk terleme, baş dönmesi ve ölüm korkusu ağrıya eşlik eden diğer semptomlardır.

AMİ'lü hastalar endişeli, sıkıntılı ve oldukça rahatsız görünürler. Angina pectorisli hastaların aksine AMİ'lü hastalar rahatsızdır ve rahat bir pozisyon bulmak için çaba harcarlar. Sol ventrikül yetmezliği ve sempatik stimülasyonu olan hastalarda soğuk terleme ve cilt soğukluğu olabilir ve genellikle bu hastalar otururlar. Kalp hızı, temeldeki ritme ve sol ventrikül yetmezliğinin derecesine göre

bradikardiden taşikardiye kadar değişkenlik gösterebilir. Komplikasyonsuz AMİ'li hastaların çoğu normotansiftir.

Hastaların çoğunda infarktüsü izleyen ilk 24-48 saat içinde ateş gelişir. Ateş, doku nekrozuna nonspesifik cevaptır. Vücut sıcaklığı, infarktüsün başlangıcından sonra 4-8 saat içinde yükselmeye başlar. Genellikle 7-8. günlerde normale döner. Sıcaklık genellikle 38-38.5 derece olur. AMİ'ten hemen sonra solunum sayısı hafifçe artar. Kalp yetmezliği olmayan hastalarda bunun nedeni anksiyete ve ağrıdır. Kalp yetmezlikli hastalarda solunum sayısı, yetmezliğin derecesi ile ilişkilidir. Akciğer ödemi tablosunda olan hastalarda solunum sayısı dakikada 40'ı aşar. İnfarktüstten hemen sonra kalp sesleri özellikle 1. Kalp sesi sol ventrikül kontraktilesinin azalmasına bağlı olarak hafifler.

Sistolik üfürümler, geçici ya da kalıcı karakterde olup AMİ'lü hastalarda sıklıkla duyulur. Genellikle papiller kas disfonksiyonuna bağlı mitral yetersizliğinden ya da sol ventrikül dilatasyonundan oluşur.

2.7.3. AMİ'de Tanı Kriterleri:

Miyokard infarktüsü tanısı için klasik olarak WHO kriterleri kullanılır Myokardiyal nekroz belirteçlerinde (tercihen troponin) yükselme ve/veya düşme ile birlikte aşağıdakilerden birinin bulunması;

- a. İskemi semptomları
- b. Yeni gelişen iskemik elektrokardiyografik (EKG) değişiklikleri (yeni ST-T değişiklikleri veya sol dal bloğu)
- c. EKG'de patolojik Q dalgasının oluşması
- d. Yeni gelişen canlı doku kaybı veya bölgesel duvar hareket kusurunun görüntülenmesi

Ya da tek başına postmortem çalışmada akut miyokard infarktüsünün patolojik bulgularına ulaşılması olarak tanımlanmıştır.

WHO kriterleri, 2007 yılında yeniden düzenlenmiştir (71).

2.7.4. EKG Bulguları

İnfarktüstten sonra enzimlerin yükselmesi saatler hatta günler gerektiğinden erken tedavi ve acil tedavideki yeri kısıtlı kalmaktadır. Halbuki EKG

değişiklikleri çok daha erken olmakta ve böylece erken tanıdaki önemini yıllardır korumaktadır. Miyokard iskemi ve infarktüsünün saptanmasında EKG çok sensitiftir, fakat iskemi ve nekrozun ayırt edilmesinde çok yararlı değildir. Ağrı sırasında EKG değişikliklerinin olmaması ağrının iskemik natürde olmadığını bir delilidir, fakat ispatı değildir. T dalgası inversiyonuyla ST-T segment depresyonu iskemi ya da infarktüsü yansıtabilir. ST-T segment elevasyonu AMİ tanısı için daha spesifiktir ve epikardiyal koroner arterin total oklüzyonuna bağlı epikardiyal injuriyi gösterir. AMİ'nün göstergesi anormal Q dalgalarının gelişmesidir. Anormal Q dalgalarının ortaya çıkması AMİ için çok spesifiktir. Ancak hastaların %50'sinden azında bulunur. Diğer hastaların çoğunda T dalgası inversiyonu ya da ST segment depresyonu olur veya hiçbir değişiklik olmaz. Bu hastalar Q dalgasız miyokard infarktüsleri grubuna girer.

2.7.5. Akut Miyokard İnfarktüsü Tanısında Kullanılan Enzimler

Biyokimyasal markerler hem miyokardiyal nekrozun tanısında, hemde prognozun belirlenmesinde yararlıdır. İskemi sırasında miyokard hücresi membran bütünlüğünün bozulması sonucunda intraselüler makromoleküller önce interstisyuma, oradan da lenfatik dolaşıma geçer ve sonuç olarak periferik dolaşımda saptanabilirler.

Günümüzde, biyomarkerları yüksek olan tüm hastalara akut miyokard infarktüsü tanısı konup konmaması gerektiği veya klinik olarak unstabil anginası ve az miktarda miyokard nekrozu bulgusu olan hastaların ayrı olarak ele alınıp alınmaması gerektiği de belli değildir. İkinci grupta, biyomarkerların yükselmesi, uzun ve kısa vadedeki riski işaret eder ve muhtemelen farklı tedavi rejimlerini gerektirir.

Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri

Kreatin kinaz (CK), bize uzun yıllar hizmet etmiştir ve halen pek çok laboratuarda ölçülmektedir. Ancak değerini giderek yitirmektedir, çünkü kardiyak hasarı gösteren daha spesifik izoenzim testleri vardır. CK'nın üç izoenzimi ve bir mitokondriyal formu vardır. Üç izoenzim, M ve B zincirlerinden oluşur. Bir çok dokuda MM izoenzimi ön plandadır. BB izoenzimi daha çok beyinde ve gastrointestinal sistemde bulunur. MB izoenzimi kalp için oldukça spesifiktir. Diğer

dokularda az miktarda CK-MB bulunur, bu nedenle, akut ve kronik iskelet kası bulunan hastalarda yalancı pozitif yükselmeler tarif edilmiştir.

CK-MB'nin ölçümü, uzun yıllar akut miyokard enfarktüsü tanısı için altın standart olmuştur. Artış, enfarktüsten 6 saat sonra başlar. Pik değerler, kabaca 24 saatte oluşur ve CK- MB 36-72 saatte normale döner. Bu nedenle 8-12 saatte bir kan alınması önerilir. Uygun klinik ortamla birlikte, yükselen ve düşen değerler oldukça diagnostiktir.(73)

Herhangi bir nedene bağlı miyokardiyal hücre ölümü, CK-MB'de artışa neden olacaktır. Bu artışlar, kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar, miyokard tutulumu ile birlikte ciddi perikardit ve miyokardit olan hastalarda açık bir şekilde gözlenmiştir. CK-MB'de artışın iskelet kası hasarına bağlı olabileceği olasılığı düşünülmelidir. Bu durumda oran kriterinin kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bu yaklaşımın temeli, kalp, çok yüksek CK-MB oranı olan tek organ olduğu için, kandaki total CK miktarına göre daha yüksek CK-MB oranının, iskelet kasından ziyade kalp kasından salınımının olmasıdır. Yine CK-MB değerinin kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalarda yüksek tespit edilmesi tartışma yaratmıştır. Bu artışlar kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormonunun, protein kas turnover'ı üzerindeki etkilerine bağlı olabilir.(74) Yalancı pozitif artışların bir diğer nedeni de CK-MB klirensinin bozuk olduğu hipotiroidizm'dir.

Miyogloblin

Miyogloblin kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. (17.8 kDa) Miyogloblin, miyokard infarktüsünün duyarlı bir marker'idir ancak özgüllüğü yoktur. Miyokarddan hızla salınır ve böbrekten hızla atılır. Hızlı kinetiği nedeniyle, akut bir olayın başlangıcından sonra erken yükselir ve bu nedenle, kardiyak hasarın erken saptanması ve/veya ekarte edilmesi açısından güvenilirdir. Ancak özgüllüğü olmadığı için, güvenilir olan pozitif prediktif değerinden ziyade, negatif prediktif değeridir. 4-6 saatlik süre içinde miyoglobinde artış olmaması veya 6 saat geçtikten sonra artış olmaması, kardiyak hasarı ekarte etmek için doğru bir kriterdir.(75) Kalp için spesifik bir test olmaması ve maliyetinin yüksek olması nedeni ile rutinde kullanılan bir test değildir.

Laktat Dehidrogenaz

Laktat dehidrogenaz (LDH), tıpkı CK gibi pek çok dokuda bulunur. Kalp dışında özellikle böbrek, eritrosit, iskelet kası, beyin, mide ve karaciğerde bulunur. LDH'nin 5 izoenzimi vardır. Bu izoenzimlerden LDH-1 ve LDH-2 miyokard nekrozunun tanısında kullanılır.

Serum total LDH aktivitesi, göğüs ağrısı başladıktan sonra 8-12 saatte yükselir, 24-48 saat sonra pik değerine ulaşır, 7 gün veya daha uzun sürede normal değerine iner. LDH-1/LDH-2 oranının > 1 olması miyokard nekrozunu gösterir. Hospitalizasyondan günler öncesi geçirilen enfarktüs tanısı için yararlı olabilir. Ancak günümüzde kardiyovasküler hastaların değerlendirme ve tedavisinde kullanılmamaktadır.

Aspartat Aminotransferaz

Aspartat aminotransferaz (AST), enfarktüstün 8-12 saat içinde değerleri yükselmeye başlar, 24-72 saatte pik yapar ve 2-5 gün yüksek kalır. Serum seviyeleri pek çok hastalıkta yükselmektedir. Bu nedenle tanı koymada artık kullanılmamaktadır.

Troponinler

Kardiyak troponinlerin geliştirilmesi, kardiyak hasar tanısında devrim yaratmıştır. Saptanan troponin izoformları, kardiyak hasar açısından tamamen spesifiktir ve bunların artan duyarlılığı ve uzun süren diagnostik penceresi, daha önce bilinmeyen pek çok bozukluğu saptamaya başlamıştır.

Üç kardiyak troponin vardır: troponin I (cTnI), T (cTnT) ve C (cTnC). Bu proteinler, aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini regüle ederler. cTnC, düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğu için, kardiyak spesifitesi yoktur. Ancak, cTnI ve cTnT'nin kardiyak formları, özel genlerden gelmektedir ve bu nedenle, kardiyak özgüllükleri yüksektir.

Kardiyak özgüllük konusu, cTnI için barizdir. Günümüzde, cTnI kalp dışında hiçbir dokuda bulunamamıştır. (sadece neonatal gelişim esnasında bulunan dokular) Bu son gözlem önemlidir, çünkü CK'nın B zincirinde olduğu gibi, neonatal

gelişim esnasında taşınan proteinler çoğunlukla doku hasarına yanıt olarak yeniden taşınırlar.

Troponinlerin en önemli kullanım alanı AMİ erken tanısıdır. Yapılan çalışmalarda troponinlerin AMİ'ndeki duyarlılık ve özgünlüğünün diğer kardiyak enzimlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kardiyak hasarı tespit etmede cTnT ve cTnI eşit duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. Ancak böbrek yetmezlikli

hastalarda cTnT değerinde yalancıpozitiflikler olabilmektedir. Bu nedenle AMİ şüphesi olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda cTnI değeri daha iyi bir belirleyici olabilir.(75)

Miyokarditte cTnI ve cTnT degerleri CK-MB'den daha sensitiftir. Özellikle miyokardit seyrinde gelisen kalp yetersizligi durumunda, ilk bir ay içinde belirgin cTnI yüksekligi izlenmektedir.(76)

Troponin degerlerinin yükseldigi diger bir durum pulmoner embolidir ve pulmoner embolide 30 günlük mortalitenin degerlendirilmesinde cTnT veya cTnI yüksekliginin prognostik önemi vardır. Pulmoner emboli tanısı almış hastalarda yapılan serum cTnT ölçümleri ile tedavinin ne derecede agresif yapılacağına karar verilebilir.(77)

Sepsis ve septik şokta da troponin değerleri yüksek bulunabilir. Burada vurgulanması gereken nokta ise; miyokardiyal hücre hasarının, sol ventrikül depresyonunun bir sonucu mu yoksa nedeni Mİ olduğunun tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmasıdır.(78)

Konjestif kalp yetersizliğinde de kardiyak troponinlerde ılımlı derecelerde yükselmeler görülebilir. Kardiyak troponin değerleri, kalp yetersizliğinin şiddeti ile orantılı olarak artabilir. Bu durum, şiddetlenen kalp yetersizliğinde artmış olan duvar stresinden kaynaklanan subendokardiyal hasara bağlı olarak oluşabilir. Yüksek cTnT düzeylerinin ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olan vakalarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır.

Hipotirodi, akut stroke ve siroz olgularının bazılarında da troponin düzeylerinde yükseklik saptanabilir. Kanser tedavisinde kullanılan adriamisinin de troponin düzeylerinde artısa yol açabileceği bilinmektedir.(79)

Troponin T ve I'nın salınma kinetikleri birbirine benzemektedir. Her ikisi de AMİ'nden sonraki ilk 3 saat içerisinde yükselmeye başlarlar ve nekrotik miyokard

dokusundaki dejenerasyon olmuş kontraktil aparattan salınmaya devam ederler. Troponin I' daki artış 7-10 gün, troponin T' deki artış ise AMI sonrası 10-14 gün devam eder. Bu uzamış süreler AMI' nün gecikmiş tanısında faydalıdır.

Troponinlerin en önemli kullanım alanlarından biri de minör miyokard hasarının belirlenmesidir. Serumda rutin kullanımda olan konvansiyonel biyokimyasal göstergeler normal bulunurken kardiyak troponinlerin yükselmesi minör miyokard hasarı olarak tanımlanmaktadır.

2.8.Koroner Arter Hastalığında İnflamatuvar Markerların Yeri

Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP)

CRP akut faz proteinlerinin öncüsü olup, karaciğerde sentezlenir. Salınımı diğer inflamasyon markerleri olan İL-1, TNF- α ve diğer sitokinlerle düzenlenir. CRP'nin aterotromboza katkıda bulunduğunu düşündüren çok sayıda kanıt bulunmaktadır(80).

CRP KAH'ın tüm klinik şekillerinde yüksek olarak ölçülmüştür (81). Ridker ve ark. 27939 sağlıklı kişide LDL ve CRP düzeyleri ölçülerek MI, iskemik inme, koroner revaskülarizasyon, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm gelişimi açısından ortalama sekiz yıl izlemişler ve sonuçta CRP'nin kardiyovasküler olaylar için LDL kolesterol düzeyine oranla daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermişlerdir (81). The Women's Health Study'de (82) CRP değerinin yüksek ve düşük saptandığı hastalar karşılaştırıldığında, yüksek CRP varlığı ile 4.4 kat artmış koroner olay riski gösterilmiştir. Pek çok çalışmada CRP düzeyi yüksek olan kişilerde kardiyovasküler olay riskinin 2-4 kat daha fazla olduğu desteklenmekte ve kardiyovasküler olayları öngörmede LDL kolesterolden daha güçlü bir belirteç olduğu da kabul edilmektedir (83,84). Standart yöntemlerle CRP'nin 3-8 mg/L düzeyleri tespit edilebilmektedir. Yüksek duyarlıklı yöntemler ile CRP'nin bu değerlerden düşük düzeyleri de saptanabilmekte ve bugün risk belirlemede hs-CRP ölçümleri kullanılmaktadır.

Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α)

TNF- α büyük oranda monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen 185 aminoasitli glikoprotein peptittir. Makrofajlar ve diğer proinflamatuvar hücrelerin

aktivasyonunu takiben kanda en erken saptanan proinflamatuvar sitokinlerden birisidir. TNF- α immün sistemin aktivasyonunun başlangıcında önemli bir rol oynar ve salınımı İL-1 β ve bakteriyel endotoksini de kapsayan farklı faktörler tarafından stimüle edilir (85). Sistemik olarak karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezine, inflamasyona, vasküler trombüs gelişimine, tümör nekrozuna, kaşeksiye ve ateşe sebep olur. Kardiyovasküler sistemdeki etkileri ise, adezyon molekülleri ve lökosit antijen proteinlerinin ekspresyonunun arttırılması, endotelial sitokin ve NO salınımının arttırılması, artmış vasküler permeabilite, negatif inotropi, lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma, PAİ-1 ekspresyonu artışı, Von Willebraund faktör artışı ve antikoagulan protein-c aktivitesinin supresyonudur. Ayrıca TNF- α 'nın, hasar görmüş endotel bağımlı dilatasyon ile ilişkili akut lokal vasküler inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (86).

İnterlökin-1 (İL-1)

İL-1 hemen hemen tüm doku ve organ sistemlerinde etkili olan polipeptid yapıda bir sitokindir. Temel olarak monositler, makrofajlar, trombositler ve hasarlanmış endotel tarafından salınır. İL-1 α ve İL-1 β olmak üzere 2 izoformu bulunur. İnsanlarda dolaşımdaki başlıca izoform İL-1 β 'dir. İL-1 akut ve kronik inflamasyonu indükleyen proinflamatuvar sitokinlerin prototipi olup, prototipik alarm sitokini olarak da adlandırılır. İmmünolojik, hematolojik yanıtlarda ve çeşitli savunma mekanizmalarında görev alır. KAH'da serum konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (87). Çalışmalarda İL-1'in aterogenez ve trombüs oluşumunda kilit rol oynadığı ortaya konulmuştur (88). Vasküler duvara inflamatuvar hücre infiltrasyonunu artırarak lökositlerin endotele adezyonunu sağlar. Damar endotelinden adezyon molekülü ekspresyonunu arttırır ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu kolaylaştırır.

İL-1 β ile HT arasındaki ilişkiye ortaya koyan küçük hasta sayılarına dayalı birkaç çalışma mevcut olup büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır (89-91).

İnterlökin 6 (İL-6)

İL-6 yaklaşık 26 kD'luk bir sitokin olup, başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir. İL-1 ve tümör nekrozis

faktör α (TNF- α)'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. İL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezinde primer rol oynar (92). Serum İL-6 düzeyleri AKS'li hastalarda CRP ile paralel bir şekilde yüksek saptanmış ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (93).

İL-6'nın endotel disfonksiyonu ve vasküler rezistansta artışa neden olduğu ve bu bağlamda HT fizyopatolojisinde rol oynadığı iddia edilmektedir (94).

İnterlökin 10 (İL-10)

İL-10 aktive olmuş monosit, makrofaj ve lenfositler tarafından salgılanır . Proinflamatuvar sitokinlerinin sentezini ve salınımını inhibe ederek inflamasyonu baskılayan güçlü bir sitokindir. T- lenfosit, makrofajlardan sitokinlerin sentezini önler ve monositler üzerindeki interselüler adezyon molekülünün (İCAM-1) belirginleşmesini inhibe eder. İL-10'nun sitokin üretiminin baskılanması yanında prototipik proinflamatuvar nükleer transkripsiyon faktör (NF- κ B) inhibisyonu, matriksi bozan metalloproteinazların (MMP) inhibisyonu, doku faktörü ekspresyonunu azaltma, enfeksiyonu takiben makrofajların ve monositlerin apoptozunun inhibisyonu ve CD4 T lenfositlerin tip 2 fenotipe dönüşümünü artırmayı içeren çok yönlü antiinflamatuvar özellikleri vardır (95). Yakın tarihli birçok deneysel çalışma, sistemik veya lokal İL-10 gen transferinin aterogenez sürecini yavaşlattığı hatta geriletliğini göstermiştir. CAPTURE çalışmasında da yüksek serum İL-10 düzeyleri AKS'li hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (96). Yapılan çalışmada İL-10 serum düzeylerinin bu öngörü değeri troponin düzeylerinden bağımsızdı.

Koroner Kalp Hastalığı ile Lökosit Arasındaki İlişki

İnflamasyon aterosklerozun klinik manifestasyonunun ana belirtecidir lökositler de klinik pratikte yaygın olarak kullanılan inflamasyon göstergesidir. Hem KAH'ı olmayan sağlam bireylerde hem de stabil anjina pektoris, anstabil anjina pektoris ve geçirilmiş miyokard enfarktüsü olan bireylerde, gelecekte olan fiyrvasküler olaylar için lökositozisin bağımsız bir belirleyici olduğunu gösteren çok

sayıda epidemiyolojik ve klinik çalışmalar vardır Bu ilişki prospektif ve retrospektif kohort çalışmalarında ve vaka kontrol çalışmalarında gösterilmiştir. Bu güçlü bir ilişkidir ve biyolojik olarak mantıklıdır Bu ilişki KAH risk faktörlerinden dahil) birçoğu düzeltildikten sonra da devam etmektedir Eozinofil, nötrofil ve monosit sayılan dahil olmak üzere, yüksek diferensiyelli hücre sayıcıları gelecekte KAH riskini tahmin edebilecektir (97)

Lökositöz KAH'ını, multiple patolojik mekanizmalar ile ilgilendirir. Bu mekanizmalar inflamasyona aracılık eder, endotelial hücrelere proteolitik ve oksidatif zarar verir, mikro damarları tıkar, hiperkoagubilityi indükler ve infarkt alanının genişlemesine katkıda bulunur

Lökositler koroner arterler üzerindeki proteolitik ve oksidatif yıkıcı kabiliyetleri sayesinde koroner kalp hastalığına neden olabilirler Nötrofillerden salınan proteolitik nötr proteazlar, endotelial hücrelerden ve damar duvarından trombositler ile subendotelial kollojen ve fibronektinin yapışmasını uyarır

Kardiyak mikrovasküler yapıların içinden geçen kan akımını etkileme yetenekleri ile lökositler koroner kalp hastalığı gelişmesine neden olabilirler (98,99). Çünkü lökositler kırmızı kan hücrelerinden ve trombositlerden daha büyük olup küçük damarları tıkayabilirler. AMİ'li hastalarda nekrotik hasan takiben lökositler mikrovasküler hasarlı alana göçüp burada küçük damarları tıkayarak iskemiye greve edip infarkt bölgesini büyütürler (100) AMİ'li hastalarda platelet lökosit etkileşimi sonucu Mac-1 ekspresyonu artar ve Mac-1'de faktör Xa oluşumunu artırarak prokoagulan etki gösterir (101) Ayrıca lökosit platelet adhezyonu nötrofil aktivasyonuna neden olur (102).

Monositler, lenfositler, eozinofiller ve nötrofiller gibi değişik inflamatuvar hücre tiplerinin KAH'da rol oynadığı gösterilmiştir (103,104) Endotelial yaralanmadan sonra monositler periferik kandan damar duvarındaki aterosklerotik lezyon içine çekilir. Bu monositler lipitleri fagosite eder ve metalloproteinaz enzimler (kollojenaz, elastaz) sekrete eden makrofajlara dönüşür (105), Ek olarak degranüle olan proteazları sekrete eden veya indükleyen nötrofiller ve mast hücreleri plak içinde toplanır (106-108) Zamanla inflamatuvar hücrelerin toplanması plaktaki lipit ve inflamatuvar hücre miktarını artırır. Adventisya ve intimada yeni damar

oluşumuna neden olur (109) Böylece aterosklerotik plak daha hassas hale gelir ve kardiyovasküler olaylar ortaya çıkar.

KAH olmayan bireylerde yapılan prospektif çalışmalarda lökosit sayısı ve KAH riski arasında belli ve pozitif bir ilişki gösterilmiştir (110-113) Diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra bile bu korelasyon devam etmektedir (114-116) Özellikle sigara içen hastalarda bu korelasyonun güçlü olduğu gösterilmiş ancak yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada bu durumun tersi ortaya çıkmıştır (96). Diğer yandan akut koroner olay tedavisi alan beyaz küre ve alt gruplarının klinik olaylar üzerine ilişkisinin inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Yakın zamanda 160 ST segment elevasyonu olmayan hastanın alındığı bir çalışmada hastaneye kabulde nötrofil düzeyinin yüksek olduğu olgularda ölüm, akut kalp yetersizliği ve rekürren miyokardiyal infarktüsün istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (131).

Diğer yandan AMI'li hastalarda nötrofil düzeyleri ve infarkt genişliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya göre de kabul esnasında yüksek nötrofil düzeyleri olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha geniş bir infarktüs sahasına sahipken 2. ve 3. günlerde bu farkın olmadığı izlenmiştir (132).

Bir diğer çalışmada ise 363 AMI'li hasta incelenmiş nötrofil ve beyaz küre sayıları yüksek olan hastalarda geniş infarkt sahaları ile beraber istenmeyen kardiyak son noktaların anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır (133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma 01.03.2010 ile 01.09.2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirildi. Çalışmanın verileri akut ST yükseklği Mİ'lı 72 hastadan (ortalama yaş 67 ± 10 yıl) sağlandı. Bu çalışma için 21 Mayıs 2010 tarihli gün ve PR-10-03-19-09 sayılı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul kararı ile onay alınmıştır. Bu çalışma AMİ'li olgularda lökosit sayısı ve alt grubu olan nötrofil düzeyinin kısa süreli klinik son noktalar üzerindeki değerini araştırmak amacıyla yapıldı. Gebeler, malignansi tanısı olanlar, $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve üzeri ateş veya bilinen enfeksiyonu olanlar, karaciğer hastalığı (akut karaciğer hasarı ya da kronik karaciğer rahatsızlığı) ya da çoklu organ yetmezliği bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

ST yükseklği Mİ "Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee For The Redefinition of Myocardial Infarction" dakine göre tanımlandı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara 0. 4. 24. Ve 48. Saat olmak üzere tam kan sayımı ile kabul anında temel biyokimyasal belirteçler çalışıldı. Tam kan sayımında hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, nötrofil yüzdesi ve absolü nötrofil sayısı verileri elde edildi. Takiplerinde klinik son nokta olarak ölüm, re-infarktüs ve SVO açısından izlenerek birleşik son nokta grubu oluşturuldu.

Hastaların tam kan sayımı Siemens Advia 2120i cihazında biyokimyasal parametreleri ise Cobas İntegra 400 plus cihazında çalışıldı.

İstatistiksel analizde sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD), kategorik değişkenler sıklık olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t-testi, normal dağılım göstermeyenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p<0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi. İstatiksel analizler SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc, Chicago, IL).

4. BULGULAR

Çalışma döneminde 82 AMİ'li hasta başvurdu. Bunlardan 10 tanesi çalışma kriterlerine uymaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş ortalaması 67 ± 12 olup klinik sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi. Hastaların 58' i (% 80.6) erkek, 14'ü (% 19.4) ise kadındı. Olguların 35 'inde (% 48.6) HT, 10' unda (% 13.9) aile hikayesi, 28' inde (% 38.9) diabetes mellitus, 31'inde (% 43.1) sigara içim öyküsü, 14' ünde (% 14.9) aile öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri tablo 4.1.de gösterilmiştir.

Hastaların ileri yaşta olması ile istenmeyen klinik son nokta gelişimi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Sigara içenlerde ise komplikasyon gelişimi arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı.

Koroner yoğun bakıma (KYBÜ) kabul esnasında bakılan Killip skoru yüksek olanlarda (Killip 3-4) istenmeyen klinik son noktalar anlamlı olarak daha yüksekti.

Çalışmaya alınan hastaların 52'sine (% 72.2) primer perkütan koroner girişim uygulandı. 3 hastada (% 4.2) re-infarktüs 2'sinde (% 2.8) SVO gelişti. SVO gelişen hastaların ikisinde de etyoloji iskemik kökenliydi, takibinde bu hastalarda ölüm izlenmedi. 7'sinde (% 9.7) ise ölüm gelişti. Hastaların 12'sinde (% 16.7) ölüm, re-infarktüs ve ölümün 3'ünün birlikte alındığı birleşik son nokta izlendi.

Hastaların çalışılan hematolojik belirteçleri ile istenmeyen klinik son noktalar arasında sadece beyaz küre ve absolü nötrofil düzeyleri arasında ilişki saptandı. Trombosit sayısı, hemoglobin düzeyi ve hematokrit düzeyi ile istenmeyen klinik son noktalar arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Beyaz küre sayısı ile klinik son noktalar arasında 48.saatte anlamlı ilişki izlendi. 0 , 4 , 24 ve 48. Saatlerde bakılan absolü nötrofil düzeyleri ile klinik son noktalar arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Çalışma hastalarının hematolojik belirteçleri tablo 4.2' de özetlendi.

Ölüm gelişip gelişmemesine göre hastalar ayrı bir analize tabi tutuldu. Ölen hasta grubu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yaşlı hasta grubuyken absolü nötrofil sayıları istatistiksel olarak daha anlamlı şekilde pozitif ilişki saptandı. Analizin sonuçları tablo 4.3'te özetlendi.

Hastaların çalışılan biyokimyasal parametrelerinde ise glukoz ve kreatin değerleri arasında istenmeyen klinik son noktalar açısından istatistiksel olarak anlam saptandı. Bu belirteçlerle ilgili bulgular tablo 4.4. ' te özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Klinik Özellikleri

	Tüm hastalar (n=72)	Group A (n=60)	Group B (n=12)	P değeri
Yaş	67±12	58.8±15	69±10	0.01
Cinsiyet (erkek) n (%)	58 (80.6)	50 (83.3)	8 (66.7)	AD
Hipertansiyon n (%)	35 (48.6)	29 (48.3)	6 (50)	AD
KAH aile hikayesi n (%)	15 (13.9)	9 (15)	6 (26)	AD
Sigara n (%)	31 (43.1)	29 (48.3)	2 (16.6)	0.04
Diabetes mellitus n (%)	28 (38.9)	21 (35)	7 (58.3)	AD
Hiperlipidemi n (%)	14 (19.4)	13 (21.6)	1 (8.3)	AD
Reperfüzyon tipi				
Primer PCI n (%)	52 (72.2)	44 (73.3)	8 (66.7)	-
Trombolitik n (%)	20 (27.8)	16 (26.7)	4 (33.3)	-
Killip 1-2 n (%)	60 (83.3)	57 (95)	3 (25)	<0.01
Killip 3-4 n (%)	12 (26.7)	3 (5)	9 (75)	<0.01
Re-İnfarktüs n (%)	3 (4.2)	0 (0)	3 (100)	-
SVO n (%)	2 (2.8)	0 (0)	2 (100)	-
Ölüm n (%)	7 (9.7)	12 (52.1)	7 (69.5)	-
Reinfarkt+SVO+Ölüm n (%)	12 (16.7)	60 (43)	12 (60.8)	-

SVO: Serebrovasküler olay, **PCI:** Perkütan koroner girişim,

Tablo 4.2. Hastalara ait hematolojik parametreler

	Group A (n=60)	Group B (n=12)	P değeri
0. saat beyaz küre sayısı	14.400±2.900	15.700±6.600	AD
4.saat beyaz küre sayısı	16.300±3.600	15.500±5300	AD
24. saat beyaz küre sayısı	14.700±3.100	16.800±5.900	AD
48. saat beyaz küre sayısı	11.000±3.980	18.800±2.110	0.04
0. saat a.nötrofil sayısı	8.988±1.100	12.200±1.770	0.01
4. saat a.nötrofil sayısı	9.688±528	13.100±1.530	0.01
24. saat a.nötrofil sayısı	8.510±520	14.300±1.570	0.04
48. saat a.nötrofil sayısı	7.445±520	16.200±1.900	0.02
0. saat Hb	14±2.03	12.6±1.46	AD
0.saat Htc	40.6±5.98	39.9±1.95	AD
0.saat plt	240.500±80.940	206.480±80.611	AD

Tablo 4.3. Ölen grupla karşılaştırmalı hematolojik parametreler

	Ölenler (n=7)	Yaşayanlar (n=65)	P değeri
Yaş	71.5±9.8	59.5±15	0.01
Cinsiyet (erkek) n (%)	5 (71.4)	53 (81.5)	AD
0. saat beyaz küre sayısı	18.400±6.193	14.193±7.250	AD
4.saat beyaz küre sayısı	17.910±4.410	15.989±3.330	AD
24. saat beyaz küre sayısı	18.328±4.900	14.680±2.760	AD
48. saat beyaz küre sayısı	21.100±2.455	11.300±4.470	0.007
0. saat a.nötrofil sayısı	14.042±2.437	9.041±3.681	0.01
4. saat a.nötrofil sayısı	15.428±3.770	9.681±4.081	0.01
24. saat a.nötrofil sayısı	15.742±4.663	8.792±4.362	<0.01
48. saat a.nötrofil sayısı	18.542±5.543	7.857±4.554	<0.01
0. saat Hb	13.3±1.8	13.9±2.0	AD
0.saat Htc	40.6±6.6	40.5±6.0	AD
0.saat plt	202.857±79.032	237.323±81.383	AD
Killip 1-2	1 (% 14.2)	58 (% 89.2)	<0.01
Killip 3-4	6 (% 85.7)	6 (% 9.2)	<0.01

Tablo 4.4. Hastalara ait biyokimyasal parametreler

	Group A (n=65)	Group B (n=7)	P değeri
Glukoz	166±99.9	301±181.2	<0.01
BUN	19.6±15.2	28±20.1	0,19
Kreatinin	1.03±0.64	1.90±1.49	<0.01
ALT	121±78.8	446±156	0.12
AST	242±118	856±265	0.10

BUN: Kan üre azotu, **ALT:** Alanin amino transferaz, **AST:** Aspartat amino transferaz

5. TARTIŞMA

Tam kan sayımı, tüm dünyada ve ülkemizde kolayca ulaşılabilen, ucuz bir yardımcı laboratuvar yöntemi olup klinik pratiğin vazgeçilmez bir parçasıdır. Ek olarak neredeyse bütün hastalıklarda kullanılan bir değerlendirme yöntemidir. Beyaz küre sayısı ve absolü nötrofil sayısı tam kan sayımından elde edilebilen akut inflamasyonu iyi gösteren hematolojik belirteçlerdir. Akut miyokart infarktüsü akut inflamasyonun tetiklendiği sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamasyonun şiddeti miyokart infarktüsünün genişliği ile paralellik gösterir. Akut miyokart infarktüsü seyrinde beyaz küre ve absolü nötrofil sayısı yüksek olan hastalarda infarktüs genişliği daha büyük saptanmıştır ve yine bu özelliklere haiz hastaların erken ve geç dönem mortaliteleri daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da daha önce bu konuda yapılan çalışmalarla uyumludur. Biz ST elevayonlu AMİ ile başvuran hastalarda kabul esnasında, 4, 24 ve 48. saatlerde hematolojik belirteçlerden beyaz küre sayısı ve absolü nötrofil sayısı ile hastane içi dönemde ölüm, re-infarktüs ve SVO gelişimi olarak tanımladığımız istenmeyen klinik son noktalar açısından ilişkisini araştırdık. Absolü nötrofil sayısı ile istenmeyen klinik son noktalar arasında güçlü bir ilişki saptadık.

Artmış inflamasyon, aterosklerozun altında yatan temel sebeptir. Aynı zamanda lökositler de klinik pratikte yaygın olarak kullanılan inflamasyon göstergesidir. Koroner arter hastalığı olan veya geçirilmiş miyokard enfarktüsü mevcut kişilerde, gelecekte olabilecek vasküler olaylar için lökosit sayısındaki artışın bağımsız bir belirteç olduğunu gösteren çok sayıda epidemiyolojik ve klinik çalışmalar vardır. Bu ilişki prospektif ve retrospektif kohort çalışmalarında ve vaka kontrol çalışmalarında gösterilmiştir. Bu güçlü bir ilişkidir ve biyolojik olarak mantıklıdır. Bu ilişki KAH risk faktörlerinden dahil birçoğu düzeltildikten sonra da devam etmektedir. Eozinofil, nötrofil ve monosit sayılan dahil olmak üzere, yüksek diferensiyelli hücre sayıcıları gelecekte KAH riskini tahmin edebilecektir. Şu ana kadar AKS'li hastalarda istenmeyen kardiyak olayları tahmin etmedeki rolü üzerine birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, AMİ'li olgulardaki prognoz açısından değeri konusunda çok sayıda araştırma yapılmamıştır. Bunun nedeni lökositlerin birçok patolojik durumda yükselmesi olabilir. Literatürde inflamatuvar belirteçlerin prognoz ile ilişkileri yapılan çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Lökosit sayısı ve

eritrosit sedimentasyon hızında artış doku inflamasyonuna sekonder olarak gelişmektedir. İnflamasyon aterosklerozun altta yatan sebebi olduğundan koroner arter hastalığı mevcut hastalarda risk stratifikasyonu ve tanı koymaya yardımcı olması açısından en çok çalışılan inflamatuvar belirteçler CRP ile beyaz küredir. CRP ve beyaz küre sayıları ile klinik son noktalar arasındaki ilişki yapılan klinik çalışmalar ışığında kuvvetli olarak ilişkilendirilmişken nötrofil sayısı ile ilişkiyi belirleme yönünde yapılan çalışma sayısı fazla değildir.

Yüksek CRP düzeyi ile kalp yetmezliği gelişimi ve mortalite riski arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (121,122)

Yine yüksek CRP düzeyinin infarkt ekspansiyonu ve kardiyak rüptür için belirleyici olduğu bildirilmiştir (123,124)

Artan CRP komplemanın dokuya bağlanmasına yol açarak doku hasarının artmasına neden olur. Akut miyokard infarktüsüne farenere insan CRP'i verilerek doku hasarının daha da arttığı gösterilmiştir (125). Yine AMİ'de başlangıçta lökosit sayısı yüksek olan olgularda daha fazla kalp yetmezliği geliştiği ve bu sebeple yüksek lökosit sayısının daha agresif tedavi seçimi için yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (126).

Akut koroner sendroma (AKS) yol açan koroner plak rüptürü sürecini bu mekanizmalardan hangisi etkilerse etkilesin, yükselmiş CRP ve lökositözün AMİ ve ani kardiyak ölüm gibi ciddi kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesi ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (117-120)

Akut miyokard infarktüsünde lökosit sayısı yüksek olan olgularda küçük lezyon üzerinde daha büyük trombüs ve daha fazla inflamasyon olduğu gösterilmiştir (1). Diğer yandan literatürde AKS'li hastalara acil serviste tanı koymada lökosit sayısının değerliliği üzerine yapılan iki çalışma mevcuttur. (101,105). Her iki çalışmada da, AMİ tanısını koymada lökosit ve mutlak nötrofil sayıların CK-MB'ye ek katkısı olduğu saptanmıştır. Green ve arkadaşları (101) artmış CK-MB ve lökosit değerlerinin AMİ tanısının koymadaki duyarlılığını %88, seçiciliğini de %99 bulmuşlardır. Basilli ve arkadaşları ise, tek başına CK-MB duyarlılığını %50 bulmuşlar, artmış mutlak nötrofil sayısını CK-MB'ye eklediklerinde duyarlılığın %70'e yükseldiğini tespit etmişlerdir (105) Ancak her iki çalışma da geriye dönük çalışmalardır ve lökosit sayısının birçok durumda yükselen bir parametre olmasından dolayı hastaların homojenizasyonunu sağlamak geriye dönük çalışmalarda zordur.

İn vitro çalışmalar, lökositlerin çeşitli mekanizmalar ile AKS'de plak stabilitesini etkilediğini göstermiştir (127,128). Akut koroner sendromda, fissüre

olmuş tromboze plaklarda aşırı monosit ve nötrofil infiltrasyonu, lökosit aktivasyonu ve miyeloperoksidaz enzimi gibi birçok enzimin degranülasyonu söz konusudur (129,130).

Bugüne kadar AKS'li hastalarda özellikle nötrofil sayımı gerek tanı koyma gerek risk sınıflandırması açısından yeterli dikkati çekememiştir. Klinik çalışmalar AMI'li ve kararsız anjina pektoris olan hastalarda nötrofil aktivasyonunun gerçekleştiğini net olarak göstermiştir.

Beyaz küre sayısı KAH'ı değişik mekanizmalar üzerinden ilgilendirir. Bu mekanizmalar inflamasyon ile endotelial hücrelere proteoliz ve oksidasyon aracılığı ile zarar verirken, diğer kan elemanlarından daha yüksek hacme sahip olmalarından ötürü mikrovasküler düzeyde oklüzyona sebep olur, koagülasyona meyil yaratır ve infarkt alanının genişlemesine sebep olabilir.

Bizim yaptığımız çalışmada beyaz küre düzeyi ile birleşik son noktalar arasında sadece 48. saatte anlamlı ilişki ortaya çıkarken absöü nötrofil sayısı istenmeyen son noktalar açısından özellikle de ilk 48 saatte istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Hastaların ileri yaşlı olması ile istenmeyen klinik son nokta gelişimi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Sigara içenlerde ise komplikasyon gelişimi arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı.

Koroner yoğun bakıma kabul esnasında bakılan Killip skoru yüksek olanlarda (Killip 3-4) istenmeyen klinik son noktalar anlamlı olarak daha yüksekti.

Yakın zamanda 160 ST segment elevasyonu olmayan hastanın alındığı bir çalışmada hastaneye kabulde nötrofil düzeyinin yüksek olduğu olgularda ölüm, akut kalp yetersizliği ve rekürren miyokardiyal infarktüsün istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (131).

Diğer yandan AMI'li hastalarda nötrofil düzeyleri ve infarkt genişliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya göre de kabul esnasında yüksek nötrofil düzeyleri olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha geniş bir infarktüs sahasına sahipken 2. ve 3. günlerde bu farkın olmadığı izlenmiştir (132).

Bir diğer çalışmada ise 363 AMI'li hasta incelenmiş nötrofil ve beyaz küre sayıları yüksek olan hastalarda geniş infarkt sahaları ile beraber istenmeyen kardiyak son noktaların anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır (133).

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. En önemli kısıtlılığımız çalışmaya alınan hasta sayısı yüksek sayıda olmamasıdır. Çalışmamızın ikinci kısıtlılığı akut inflamasyon üzerine etkisi olabilecek bir parametre olan göğüs ağrısının başlangıcı ile hastaneye başvuru arasındaki sürenin değerlendirilmemiş olmasıdır. Daha geç başvuran hastalarda miyokart infarktüsü genişliği ve sistemik inflamasyonun daha şiddetli olması beklenir. Fakat göğüs ağrısı başlangıcından sonra 12 saati geçen miyokart infarktüsünün subakut dönemine giren hastalar çalışmadan dışlanarak bu kısıtlılık kısmen giderilmeye çalışıldı. Çalışmamızın üçüncü kısıtlılığı da hastalara iki farklı reperfüzyon stratejisi uygulanmış olmasıdır. Trombolitik tedavi ile farmakolojik reperfüzyon sağlanırken primer perkütan koroner girişimle mekanik olarak reperfüzyon sağlanır. Bu iki yöntemin sistemik inflamasyon üzerine farklı etkileri vardır. Fakat bizim çalışma hastalarımızın büyük kısmına (çalışma hastalarının %72'si) primer perkütan koroner girişim tedavisi uygulanmıştır. Fakat yine de bu nokta bir kısıtlılık olarak kalmaktadır. Dördüncü kısıtlılığımız mevcut çalışmanın çok merkezli olarak planlanmamış olmasıdır. Ancak bizim çalışmamız başlangıçta tek merkezli olarak planlanmıştı. Çalışmamızın diğer kısıtlılığı da hematolojik belirteçlerin ölçüldüğü kan örneklerinin değerlendirildiği bir core laboratuvarın olmamasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak biz çalışmamızda akut ST elevasyonlu miyokart infarktüsü ile başvuran hastalarda beyaz küre ve absolü nötrofil sayısı ile hastane içi dönemde ölüm ve istenmeyen klinik son noktalar arasında ilişki saptadık. Hastaneye kabul ve takip eden 48 saat içerisinde bakılan beyaz küre ve absolü nötrofil sayısının hastane içi dönemdeki istenmeyen klinik son noktaları gösteren iyi bir prognostik belirteç olabileceğini düşünüyoruz.

Akut miyokart infarktüsünü de içeren akut koroner sendrom tanısı konulan hastalar ile ilgili beyaz küre sayısı ile yapılmış çok sayıda çalışma olmakla beraber absolü nötrofil sayısı ile istenmeyen klinik son noktalar arasında yapılan çalışma sayısı azdır. Özellikle hastaneye kabul sırasında bakılan absolü nötrofil sayısı yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabilir.

Sadece hastaneye kabul sırasında değil takip eden 48 saat süresince bakılan beyaz küre ve absolü nötrofil sayısı da istenmeyen klinik son noktaları gösteren bir belirteç olma özelliğini korumaktadır. Dolayısıyla beyaz küre ve absolü nötrofil sayısı uzunca bir süre bu prognostik belirteç olma özelliğini korumaktadır. Bu da klinik pratikte bu belirteçlerin kullanılmasını daha mümkün kılmaktadır.

Gelecekte, daha yüksek hasta sayısı, daha homojen tanımlanmış hasta grubu ve çok merkezli olarak planlanacak çalışmalar ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Murray CJ,Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factor: global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1436-42
2. Jamrozik K. Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Crawford MH, DiMarco JP : Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003
3. Yüzyıl Dönümünde Türk Erişkinlerinde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı. Editör: Prof. Dr. Altan Onat, Argos İletişim Hizmetleri Ticaret A.Ş., İstanbul, Eylül 2001
4. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye Kalp Raporu. Yenilik Basımevi; 2000: 11-15
5. The Framingham Heart Study. High density lipoprotein cholesterol and mortality. Arteriosclerosis 1998; 8: 737-41.
6. Graystone JT, Kuo CC, Wang SP, et al. Ane chlamydia psittaci strein. TWAR , isolated in acute respiratory tract infection. NEJM 1986; 315: 161-68
7. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. 101-190.
8. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In Braunwald E et al. Harrison's Principles of İnternal Medicine, 16th Edition, New York ,McGraw Hill 2005:1425-27.
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993;362:80
10. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbit. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. Arteriosclerosis 1989;9:908-18.
11. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. Physiol Rev 1990;70:1177-209.
12. Tokgözoğu L. Ateroskleroz Patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002: 22-27.
13. Kardiyoloji Miniatlas. 1. Baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 2003. p. 155-62.

14. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited;2001. p. 1.1. 1-12.
15. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999; 19:847-53.
16. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions atherosclerosis. *Science* 1973; 180:1332-9.
17. Ross R. Atherosclerosis — a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis* 1981; 1:293-311.
18. DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, vol 1. Philadelphia: Lippincott- Raven;1996:387.
19. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471-4.
20. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al. Association of Apo-B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis*. 1998; 139:205-22.
21. Gotlieb AI, Langille BL. The role of rheology in atherosclerotic coronary artery disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Raven, 1996:595-606.
22. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: Mechanism by which endothelial cell transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1998; 18:677-85.
23. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilator and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Investing* 1989; 83:1774-7.
24. Nakashima Y, Raines EW, Pulmp AS, et al. Upregulation of VCAM- 1 and ICAM- 1 at atherosclerosis- prone sites on the endothelium in the apo-E deficient mouse. *Atheroscler Thromb Vase Biol* 1998; 18:842-9.

25. Liyama K, hajra L, Liyama M. et al. Patterns of the vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule- 1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res*1999; 80:810-8.
26. Frenette PS, Wagner DD, Adhesion molecules- part 1. *N Engl J Med* 1996; 334:1526-9.
27. Frenette PS, Wagner DD, Adhesion molecules- part 2. *N Engl J Med* 1996; 335:43-5.
28. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical prespective. *Heart* 1998;79: 429-31.
29. Ley K, Huo Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2001; 107:1209-15.
30. Cybulsky MI, liyama K, Li H. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2001; 107:1255-1260.
31. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA. The combined role of P and E selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1998; 102:145-52.
32. Luster AD: Chemokins: Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Eng J Med* 1998; 338:436-42.
33. Gu L, Okada Y, Clinton S, et al. Absence of reduces atherosclerosis in low density lipoprotein deficient mice. *Mol Cell* 1998; 2:375-81.
34. Nelken N, Coughlin S, Gordon D et al. Monocyte chemoattractant protein- 1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 1991; 88:1121-7.
35. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis- an update. *NEJM* 1986; 314:488-95.
36. Shanan CM, Weissberg PL. Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1998; 18:333-8.
37. Salonen JT, Yla Herkuala S, Yamamoto R, et al. Auotoantibody againts oksidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339:883-7.
38. Sary He, Atlas of atherosclerosis progression and regression, 2nd ed. The Partheonon Publishing Group, New York, USA, 2003; 13-15.

39. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 149:251-66.
40. Antman ME, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 1141-65.
41. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89:2492-2478.
42. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discover*. 2003;2:15-28.
43. Heeschen C, Dimmeier S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndrome. *N Eng J Med*;2003;348:1104-1111.
44. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002: 19-23.
45. Kardiyoloji Miniatlas. 1. Baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 2003. p. 145-55.
46. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited;2001. p. 1.1. 1-12.
47. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 91:281, 2002.
48. Dörtlemez Ö. Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji. *Kardiyoloji günleri* 5. Eğitim toplantısı der. 1997; 4-18.
49. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease _ A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983.
50. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109.

51. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul..
52. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from the Framingham study. *Lancet* 1974 ; 2: 1345.
53. Roberts WC.: Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995; 130: 580-600.
54. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342;454-60.
55. Franklin S.S, Khan S.A., Wong N.D., et al.: Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354- 60.
56. Kannel WB.Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment *JAMA* 1996; 275: 1571.
57. Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981; 305:1483-89.
58. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134.
59. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229.
60. Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49.
61. Fuller J.H., Shipley M.J., Rose G. et al.: Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: The white hall study. *Lancet* i:1374-6, 1980.

62. Dörtlemez Ö.: Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji. *Kardiyoloji günleri* 5. Eğitim toplantısı der. 1997; 4-18.
63. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa: 1377-87
64. Manson J.E., Tostesan H., Ridker P.M., Satterfiled S., Hebert P., O'Connor G.T., Buring J.E. and Hennekens C.H.: (Review) *N Eng. J Med* 1992; 326:1406-16.
65. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Arch Int Med* 2000;160: 2581-89.
66. Calle EE, Thun MJ, Pettrilli JM, et al. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 1999; 341: 1097.
67. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995; 4: 94-8.
68. Reaven GM. İnsulin resistance and its consequences: Non- insulin dependent-diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lippincott-Reaven; 1996:509.
69. 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) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 September 2002.
70. Gillum R.F., Fortmann S.P., Prineas R.J., Kottke T.E.: İnternational diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984; 108:150-8.
71. *European Heart Journal* (2007) 28, 2525–2538 doi:10.1093/eurheartj/ehm355
72. Gök H. Akut Miyokard İnfarktüsü. *Klinik Kardiyoloji İkinci baskı, İstanbul* 2002; s.273- 321.
73. Zimmerman J, Fromm R, Mayer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.

74. Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, Harter H, Roberts R. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 1984;104:193-202.
75. Martin G.S., Becker B.N., Schulman G.: Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1709.
76. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation*. 1997 Jan 7;95:163-68.
77. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patient with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000 Jul 11;102:211-7.
78. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem*. 2000 :650-57.
79. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med*. 1999 ;37:1077-84.
80. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-784.
81. Ridker PM. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J* 1998;19:1-3.
82. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JG, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.
83. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk for coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349: 462-466.
84. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.

85. Fernandez-Real JM, Lainez B, Vendrell J, Rigla M, Castro A, Peñarroja G, Broch M, Pérez A, Richart C, Engel P, Ricart W. Shedding of TNF-alpha receptors, blood pressure, and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:952-959.
86. Ito H, Ohshima A, Tsuzuki M, Ohto N, Takao K, Hijii C, Yanagawa M, Ogasawara M, Nishioka K. Association of serum tumour necrosis factor- alpha with serum lowdensity lipoprotein-cholesterol and blood pressure in apparently healthy Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:188-192 .
87. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 5): S1-13
88. Watkins LR, Hansen MK, Nguyen KT, Lee JE, Maier SF. Dynamic regulation of the proinflammatory cytokine, interleukin-1beta: molecular biology for non-molecular biologists. *Life Sci* 1999;65:449-481..
89. Dalekos GN, Elisaf MS, Papagalanis N, Tzallas C, Siamopoulos KC. Elevated interleukin-1 beta in the circulation of patients with essential hypertension before any drug therapy: a pilot study. *Eur J Clin Invest* 1996;26:936-939.
90. Zhao S, Li Q, Liu L, Xu Z, Xiao J. Simvastatin reduces interleukin-1beta secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension. *Clin Chim Acta* 2004;344:195-200.
91. Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, Tsolas O, Siamopoulos KC. Increased serum levels of interleukin-1beta in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? *J Lab Clin Med* 1997;129:300-308.
92. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997;18:428-432.
93. Brevetti G, Silvestro A, Di Giacomo S, Bucur R, Di Donato A, Schiano V, Scopacasa F. Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. *J Vasc Surg* 2003;38:374-379.

94. Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem* 1999;45:1967-1973
95. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, Zeiher AM; CAPTURE Study Investigators. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:2109-2114.
96. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, Soubrier F, Esposito B, Duez H, Fievet C, Staels B, Duverger N, Scherman D, Tedgui A. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999;85:17-24.
97. Mohammed Madjid, İmran Avvan, James T Willerson, S Ward Cassells, Leukocyte count and coronary heart disease, *Tournal of the American Collage of Cardiology* 44(2004), P 1945-1956.
98. U. Bagge, R. Skalak and R. Attefors, Granulocyte rheolgy: experimantal studies in an invitro microflow system, *Adv Mircocirc* 7 (1977), pp. 29-49.
99. Y Shioenfeïd and J Pinkhas, Leukopenia and low incidence of myocardial infarction, *N Engl T Med* 304 (1981), p 1606.
100. Engleı RL, Schmid-Schonbein GW. Pavelec RS Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog *Am J Pathol.* 1983 Apr;111(1):98-111.
101. Neumann FI, Zohlhofer D, Faklioury L, Ott I, Gawaz M, Schomig A Effect of Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade on Platelet-Leukocyte Interaction and Surface Expression of the Leukocyte Integrin Mac-1 in Acute Myocardial infarction, *I Am Coll Cardiol.* 1999;34:1420-6
102. Ott I, Neumann FI, Gavvaz M, Schmit M, Schomig A Increased Neutrophil-Platelet Adhesion in Patients with Unstable Angina *Circulation* 1996;94:1239-1246.
103. RL Prentice, T..P Szatrovvski, T Fijukura, H,, Kato, M W, Mason and H H Hamilton, Leukocyte counts and coronary heart diease in Japanese cohort, *Am J Epidemiol* 116 (1982), pp 456-509.
104. R, Olivares, P Ducimetièrè and T R Claude, Monocyte count: A risk factor fot coronary heart diease, *Am lournal Epidemiol* 13 7 (1993), pp, 49-53.

105. K Takahashi, M Takeya and N Sakashita, Multifunctional roles of macrophages in the development and progression of atherosclerosis in humans and experimental animals, *Med Electron Microsc* 35 (2002), pp 179-203.
106. T. Naruko, M Ueda and K. Haze et al., Neutrophil infiltration culprit lesions in acute coronary syndromes, *Circulation* 106 (2002), pp 2894-2900.
107. M Kaartinen, A C Van der wal and CM van der Loos et al , Mast celi infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture, *I Am Coll Cardiol* 32 (1998), pp 606-612.
108. P. Laine, M Kaartinen, A. Pentilla, P. Panula, T Paavonen and P T. Kovanen, Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct related coronary artery, *Circulation* 99 (1999) pp 361-369.
109. K. Shah, Mechanism of plaque vulnerability and rupture, *I Am Coll Cardiol* 41 (2003) pp. 15-22.
110. J.B Zolotar. I L Richard and I R Claude.. Leukocyte count . smoking and myocardial infarction, *N Engl J Med* 304 (1985), pp 455-465.
111. R.H Grimm Tr , ID. Neaton and W Ludvig, Prognostic importance of the white blood cell count coronary cancer, and all-cause mortality, *TAMA* 254 p: 1932-1937.
112. AN Phillips, JD Neaton, DG Cook, RH Grimm and AG Shaper, Leukocyte counts and risk of major coronary heart disease events, *Am J epidemiol* 136 (1992) p 59-70
113. W B Kannel, K. Anderson and P W. Wilson, White blood cell count and cardiovascular disease: insights from the Framingham Study, *TAMA* 267 (1992), pp 1253-1256.
114. R F Gillum. D D Ingram and DM Makuc, White blood cell count, coronary heart disease, and death: The NHANES 1 epidemiologic follow-up study, *Am Heart J* 125 (1993) pp 855-863.
115. AR Folsom, KK Wu, W D Rosamond. AR Sharrett and L E Chambless, Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, *Circulation* 96 (1997), pp 1102-1108.
116. C.D. Lee, AR Folsom, F...J Nieto, LE Chambless, E. Sharar and DA Wolfe, White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White

- men and women: atherosclerosis risk in communities study, *Am J Epidemiol* 154 (2001) pp 758-764.
117. Lowe GDO, Fowkes FGR, Dawes J et al. Blood viscosity, fibrinogen and activation of coagulation and leucocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993; 87:1915-1919.
118. Scrutton MC, Ross-Murphy SB. Why is plasma fibrinogen a cardiovascular risk factor? *Thromb Haemost* 1994;72:650-654
119. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-466
120. Llyord-Jones DM, Camargo Jr CA, Giugliano RP, et al. Effect of leukocytosis at initial examination on prognosis in patients with primary unstable angina. *Am Heart J* 2000;139:867-873
121. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83(12):1595-9.
122. Nikfardjam M, Mullner M, Schreiber W, et al. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with myocardial infarction. *J Intern Med* 2000;24(3):341-5.
123. Ueda S, Ikeda U, Yomamoto K, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiac rupture after acute myocardial infarction. *Am Heart j* 1996;131(15):857-60.
124. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96(3):778-84
125. Griselli M, Herbert j, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999;190;12:1733-40.
126. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, Dukas L, Azhar G, Wei JY. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;139(1Pt1):94-100
127. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1994;94:437-444.9. 9.

128. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, Komatsu R, Ikura Y, Ogami M, Shimada Y, Ehara S, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2894-900.
129. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
130. Dinerman JL, Mehta JL, Saldeen TGP, Emerson S, Wallin R, Davda R, Davidson A. Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1559-63.
131. Karabinos I, Koulouris S, Kranidis A, Pastromas S, Exadaktylos N, Kalofoutis A. *Clin Cardiol.* 2009 Oct;32(10):561-8.
132. Dogan I, Karaman K, Sonmez B, Celik S, Turker O. *Nucl Med Commun.* 2009 Oct;30(10):797-801.
133. Chia S, Nagurney JT, Brown DF, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F, Wackers FJ, Jang IK. *Am J Cardiol.* 2009 Feb 1;103(3):333-7. Epub 2008 Nov 17.

