

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT KORONER SENDROMLARDA, KLİNİK RİSK SKORLARI İLE  
AORTİK ELASTİKİYET PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Ömer GEDİKLİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Sabri DEMİRCAN

SAMSUN 2012

## TEŞEKKÜR

4.5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince katkılarından dolayı hocalarım Prof. Dr. Özcan Yılmaz, Prof. Dr. Mahmut Şahin, Doç. Dr. Okan Gülel, Yrd. Doç. Dr. Murat Meriç, Yrd. Doç. Dr. Korhan Soylu, Yrd. Doç. Dr. Halit Zengin ve Yrd. Doç. Dr. Serkan Yüksel'e, tez çalışmalarım sırasındaki katkı ve desteklerinden dolayı danışman hocam Doç. Dr. Sabri Demircan'a,

Tez ve çalışma dönemimde bana olan desteklerinden dolayı başta Dr. Ferdi Sezer olmak üzere tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, hayatları boyunca hiçbir fedakarlık ve özveriden kaçınmayan anne ve babama, sevgili eşime ve oğluma teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Ömer GEDİKLİ**

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>SAYFA NO</b>
<b>İÇ KAPAK</b>	I
<b>TEŞEKKÜR</b>	II
<b>İÇİNDEKİLER</b>	III-V
<b>TABLO LİSTESİ</b>	VI
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	VII
<b>ÖZET</b>	VIII-IX
<b>ABSTRACT</b>	X-XI
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1-3
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	3-45
2.1.Kan Damarının Yapısı	4
2.2.Ateroskleroz	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2.Aterosklerozun Histopatolojisi	6-7
2.2.2.1. Yağlı Çizgilenmeler	8
2.2.2.2. Aterosklerotik Plaklar	8
2.2.2.3. Komplike Lezyonlar	9
2.2.3.Endotel Disfonksiyonu ve Aterogenez	9
2.2.4.Ateroskleroza Yatkınlık	11
2.2.5.Remodelling ve Stenoz	11
2.3 Akut Koroner Sendromlar	12
2.3.1. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması	12
2.3.2. ST Segment Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda (NSTE-AKS) Tanım ve Sınıflandırma	13
2.3.3. ST segment Elevasyonlu Miyokard infarktüsü	14
2.3.4.Akut Koroner Sendromların Epidemiyolojisi	14
2.3.5.Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi	15
2.3.5.1 Endotelial Disfonksiyon ve Akut Koroner Sendromlar	15
2.3.5.2.Hızlandırılmış Ateroskleroz	16
2.3.5.3.Sekonder Mekanizmalar	16
2.3.5.4Miyokardiyal Hasar	16
2.3.5.5 İskemik Kalp Hastalığı için Risk Faktörü Olarak Arteryal Stiffness	17

2.3.6.Tanı ve Risk Değerlendirmesi	17
2.3.6.1.Klinik Başvuru ve Hikaye	18-19
2.3.6.2.Tanı Araçları	20
2.3.6.2.1.Fizik Muayene	20
2.3.6.2.2.Elektrokardiografi	20
2.3.6.2.3.Biyokimyasal Belirteçler	21
2.3.6.2.3.1.Miyokardiyal Hasar Belirteçleri	21
2.3.6.2.3.2.İnflamatuar Aktivite Belirteçleri	22
2.3.6.2.3.3.Nörohümorale Aktivasyon Belirteçleri	22
2.3.6.2.3.4.Böbrek Fonksiyon Belirteçleri	23
2.3.6.2.3.5.Diğer biyokimyasal belirteçler	23
2.3.6.2.3.6.Yeni biyolojik belirteçler	23
2.3.6.2.4.Egzersiz Testi	24
2.3.6.2.5.Ekokardiyografi	24
2.3.6.2.6.Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	24
2.3.6.2.7.Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner anjiyografi	25
2.3.6.2.8.Konvansiyonel Koroner Anjiyografi	26
2.3.7 Koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemede kullanılan skorlar	26
2.3.7.1 Syntax skorumlama sistemi	26-27
2.3.7.2 Gensini skorumlama sistemi	28
2.3.8 Risk Değerlendirmesi	29
2.3.8.1.Strateji Seçimi	29-33
2.3.8.2.Konservatif Strateji	35
2.3.8.3.Acil İnvazif Strateji	35
2.3.8.4.Erken İnvazif Strateji	35
2.4. Arteriyel Stiffness	36
2.4.1. Arteriyel Stiffnessin Mekanizmaları	37-39
2.4.2 Koroner arter fizyolojisi ile arteriyel stiffnessin ilişkisi.	39
2.4.3. Arteriyel Stiffnessin Temel Presipleri	40
2.4.4. İskemik Kalp Hastalığı için Risk Faktörü Olarak Arteriyel Stiffness	41
2.4.5. Arteriyel Stiffness Ölçüm Metodları ve Parametreleri	30-31
2.4.5.1. Arteriyel stiffnessin bölgesel değerlendirilmesi	43
2.4.5.1.1 Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity-PWV)	43

2.4.5.1.2. Santral ve periferel nabız basınçları	44
2.4.5.1.3. Sistolik ve Diyastolik çaplar ile aortik elastikiyet parametrelerinin ölçümü.	45
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	
3.1.Hasta Seçimi	47
3.2.Hastanın risk sınıfının belirlenmesi	47
3.3.Koroner Arter hastalığı, yaygınlığı ve ciddiyetinin belirlenmesi	48
3.3.1.Koroner Anjiografi	48
3.3.2.Syntax skorlaması	48
3.3.3.Gensini skorlaması	48
3.4.Kan basıncı ölçümleri	49
3.5.Aortik elastikiyet parametrelerinin ölçümü	49
3.6.Biyokimyasal Belirteçlerin Ölçümü	50
3.7.İstatistiksel Analiz	51
<b>4.BULGULAR</b>	52-62
<b>5.TARTIŞMA</b>	63-71
<b>6.SONUÇLAR</b>	72
<b>7.KAYNAKLAR</b>	72-100

## TABLO LİSTESİ

## SAYFA NO

<b>Tablo 1:</b> Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti angina pectoris sınıflaması	18
<b>Tablo 2:</b> Kararsız angina Braunwald sınıflaması	19
<b>Tablo 3:</b> Syntax skortlama sistemi (segment baskınlık durumu)	27
<b>Tablo 4:</b> Syntax skortlama sistemi(lezyonun karakteristik özelliği)	29
<b>Tablo 5:</b> AHA risk düzeyleri ve klinik özellikleri	31
<b>Tablo 6:</b> GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri	32
<b>Tablo 7:</b> GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri	33
<b>Tablo 8:</b> TIMI risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri	34
<b>Tablo 9:</b> Arteriyel elastisite indeksleri	43
<b>Tablo 10:</b> USAP, NSTEMİ ve STEMİ hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	52
<b>Tablo 11:</b> USAP, NSTEMİ ve STEMİ hastalarının kan basıncı ve aortik elastisite özelliklerinin karşılaştırılması	53
<b>Tablo 12:</b> USAP, NSTEMİ ve STEMİ grupları arasındaki Syntax ve gensini skorlarının karşılaştırılması	54
<b>Tablo 13:</b> GRACE risk skoru düşük, orta ve yüksek hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	55
<b>Tablo 14:</b> GRACE risk skoru düşük, orta ve yüksek hastaların kan basıncı ve aortik elastisite özelliklerinin karşılaştırılması	56
<b>Tablo 15:</b> GRACE risk skoru düşük, orta ve yüksek hastaların Syntax ve Gensini skorlarının karşılaştırılması	57
<b>Tablo 16:</b> TIMI STEMİ risk skoru düşük ve yüksek hastaların demografik ve özelliklerinin karşılaştırılması	58
<b>Tablo 17:</b> STEMİ hastalarında TIMİ risk grupları arasında kan basıncı ve aortik elastisite özelliklerinin karşılaştırılması	59
<b>Tablo 18:</b> TIMI risk skoru düşük ve yüksek STEMİ'li hastalar arasında Syntax ve Gensini skorlarının karşılaştırılması	60
<b>Tablo 19:</b> Syntax risk skoru düşük, orta ve yüksek hastaların kan basıncı ve aortik elastisite özelliklerinin karşılaştırılması	61
<b>Tablo 20:</b> Aortun elastisite parametreleri ile GRACE, Syntax, TIMI ve Gensini skorları arasındaki korelasyon analizi	62

## ŞEKİL LİSTESİ

## SAYFA NO

<b>Şekil 1:</b> Arteriyel damarın yapısı	5
<b>Şekil 2:</b> Yağlı çizgilenmenin olgun aterosklerotik plağa gelişimi	9
<b>Şekil 3:</b> Koroner aterosklerotik plağın başlangıcı, ilerlemesi ve komplikasyonu	10
<b>Şekil 4:</b> AKS sınıflandırmasının şematize edilmesi	13
<b>Şekil 5:</b> Syntax skora sistemi	28
<b>Şekil 6:</b> Pwv Doppler ile carotis-femoral ölçüm yöntemi.	44
<b>Şekil 7:</b> Asendan aortanın sistolik ve diyastolik çaplarının ölçümü	45
<b>Şekil 8:</b> Asendan aortanın sistolik ve diyastolik çaplarının ölçümü	50
<b>Şekil 9:</b> USAP, NSTEMİ VE STEMİ grupları ile Aortik elastikiyet parametrelerinin karşılaştırılması.	54
<b>Şekil 10:</b> Grace risk skoru grupları ile Aortik elastikiyet parametrelerinin karşılaştırılması.	57
<b>Şekil 11:</b> TIMİ STEMİ risk skoru grupları ile Aortik elastikiyet parametrelerinin karşılaştırılması.	60

## ÖZET

**Amaç:** Akut koroner sendromlar, altta yatan aterosklerozun yaygınlığı, ciddiyeti ve taşıdığı akut trombotik riskteki farklılıklara bağlı olarak morbidite ve mortalitesi değişken farklı heterojen klinik tablolardan oluşmaktadır. Daha önceki çalışmalarda aortik stiffness parametreleri ile aterosklerotik kalp hastalıkları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ST elevasyonlu ve ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlarda ekokardiyografi ile ölçülebilen aortik elastikiyet parametrelerinin klinik risk skorları ile ilişkisi araştırılmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Departmanı'na göğüs ağrısı ile başvuran ve klinik, elektrokardiyografik (EKG), laboratuvar ve görüntüleme metodları ile incelemeler sonucunda ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom ve ST elevasyonlu akut koroner sendrom tanısı alan ve Kardiyoloji Koroner Yoğun Bakım ünitesi'nde takip edilen hastalardan 104 tanesi dahil edildi.

Akut koroner sendromun heterojen dağılım gösteren kliniğine uygun olarak, hastalar kararsız angina, ST elevasyonsuz Mİ ve ST elevasyonlu Mi olarak gruplara ayrıldı. Hastalar akut koroner sendrom tanısı aldığı an akut iskemi, EKG ve klinik şikayetleri düzeldikten sonra hastalara transtorasik ekokardiyografi görüntülemesi yapıldı ve gerekli parametreler kaydedildi.

Hastaların TIMI, GRACE risk skorları kaydedildi. Aortik elastikiyet parametreleri ile klinik risk skorları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile Non-ST elevasyonlu akut koroner sendromlu hastalar GRACE risk skoruna göre üç gruba, ST elevasyonlu akut koroner sendromlu hastalar ise TIMI STEMI risk skoruna göre iki gruba bölündü. Anjiyografi sonrası Syntax ve Gensini skorları hesaplandı ve kaydedildi. Anjiyografi yapılacak hastalarda aortik elastisite parametreleri ile koroner anjiyografi skorları olan Syntax ve Gensini skorları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** NSTEMI grubunda, USAP ve STEMI grubuna göre aortik strain ve aortik distensibilite değerleri daha azdı, aortik stiffness indeksi, Syntax skoru ise daha fazlaydı ( $p<0,05$ ). STEMI grubunda, USAP grubuna göre aortik strain ve aortik distensibilite azalmıştı, aortik stiffness indeksi, Syntax ve Gensini skoru artmıştı ( $p<0,05$ ). Gensini skoru açısından STEMI ile NSTEMI grubu arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ). GRACE risk skoru hastalarında, yüksek risk grubunda, düşük ve orta risk



grubuna göre aortik strain ve aortik distensibilite azalmıştı, aortik stiffness indeksi, Syntax ve Gensini skoru artmıştı ( $p<0,05$ ). Orta risk grubunda, düşük risk grubuna göre aortik stiffness indeks artmıştı ( $p<0,05$ ). Orta risk grubu ile düşük risk grubu arasında Syntax ve Gensini skoru açısından fark yoktu. GRACE risk skoru ile aortik distensibilite ve strain arasında negatif, aortik stiffness indeksi arasında pozitif korelasyon izlendi ( $p<0,001$ ). ST elevasyonlu akut koroner sendromlu hastalarda, TİMİ STEMI risk skoru grubunda, yüksek risk grubunda, aortik diyastolik çap ve aortik stiffness indeksi düşük riskli gruba göre daha fazla bulunurken, aortik strain ve aortik distensibilite azalmıştı ( $p<0,05$ ). Yüksek risk grubunda hem Syntax hem de Gensini skoru anlamlı derecede daha yüksekti ( $p<0,05$ ). TİMİ STEMI risk skoru ile aortik distensibilite ve strain arasında negatif, aortik stiffness indeksi arasında pozitif korelasyon vardı ( $p<0,001$ ). Syntax skoru grupları ile yapılan karşılaştırmada, yüksek ve orta risk grubunda aortik strain ve aortik distensibilite düşük risk grubuna göre daha az iken, aortik stiffness indeksi artmış bulundu ( $p <0,05$ ). Yüksek ve orta riskli grup arasında aortik elastikiyet parametreleri açısından fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Klinik risk skorları yüksekliği ile aortik elastikiyet parametreleri arasında ilişki gözlenmiştir. GRACE risk skoru arttıkça aortik elastikiyet parametrelerindeki bozulmada artmıştır. TİMİ STEMI risk skoru yüksek hastalarda aortik elastikiyet parametrelerindeki bozulma belirgindir. Syntax skoru arttıkça aortik elastikiyet parametrelerindeki bozulmada artmıştır. Klinik risk skorları arttıkça anjiyografik risk skorları da artmıştır. Aortik elastikiyet parametreleri, akut koroner sendrom hastalarında, takip ve tedavi stratejisini yönlendirebilir. Akut koroner sendromlu hastalarda invaziv strateji tercihimizi etkileyebilir. Ayrıca tedavide bu parametrelerde düzeltme sağlanması hedef haline getirilebilir. Aortik elastikiyet parametrelerinde düzelme sağladığı gösterilmiş ACE inhibitörü gibi ilaçların tedavideki değerinin bir kez daha anlaşılmasında rol oynayabilir.

**Anahtar sözcükler:** Akut koroner sendrom, klinik risk skorları, anjiyografik risk skorları, aortik elastikiyet parametreleri.

## ABSTRACT

**Aim:** Non-ST and ST elevation acute coronary syndromes consist of different heterogeneous clinical pictures that have high morbidity and mortality because of differences in severity, dispersion of atherosclerosis and acute thrombotic risk. Arterial stiffness parameters are commonly used to determine the development of atherosclerotic disease. we investigated the relation between ascending aortic elastic indexes measured echocardiographically (aortic distensibility (AD), aortic strain (AS), aortic stiffness index) and clinical risk scores in non-ST and ST elevation acute coronary syndromes.

**Methods:** One hundred and four consecutive patients admitted to Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Emergency Department with the complaint of chest pain were included in this study. They were diagnosed as non-ST elevation and ST elevation acute coronary syndrome after clinical, electrocardiographic and laboratory assessment, were followed in coronary intensive care unit and were planned to undergo diagnostic coronary angiography. coronary syndromes consist of different heterogeneous clinical pictures. So firstly we divided into 3 groups according to the diagnosis, these groups are NSTEMI, STEMI and USAP and (AS, AD and ASI (as elasticity indexes of aorta) were calculated and performed from the aortic diameters measured by echocardiography. GRACE and TIMI risk scores of all patients were recorded. Non-ST elevation acute coronary syndromes divided into 3 groups according to GRACE risk score and ST elevation acute coronary syndromes divided into 2 groups according to TIMI STEMI risk score for investigated association between aortic elasticity indexes and clinical risk score. Syntax and Gensini scores were recorded after angiography

We also compared and contrasted these aortic elasticity parameters to the coronary Syntax and Gensini score in patients who had undergone coronary angiography.

**Results:** Statistically significant differences were found between AS (aortic strain), AD (aortic distensibility) and ASI (aortic stiffness index) of patients in different groups (for both;  $p < 0.05$ ). In the NSTEMI group, the aortic distensibility and strain values decreased, aortic stiffness index and Syntax score values increased significantly compared to the STEMI and USAP groups ( $p < 0.05$ ). In the STEMI group, the aortic distensibility and strain values decreased, aortic stiffness index,

Syntax and Gensini scores values increased significantly compared to the USAP group ( $p < 0,05$ ). There is no difference Gensini score, between STEMI and NSTEMI groups ( $p > 0,05$ ). In the high risk group for GRACE, the aortic distensibility and strain values decreased, aortic stiffness index Syntax and Gensini scores values increased significantly compared to the low and intermediate groups ( $p < 0,05$ ). In the intermediate group only aortic stiffness index increased, significantly compared to the low risk group. There is no difference Syntax and Gensini score, between Intermediate end low risk groups ( $p > 0,05$ ). There is a negative association between the values of the GRACE with aortic distensibility and aortic strain, positive association with aortic stiffness index ( $p < 0,001$ ). TIMI STEMI risk groups in ST elevation acute coronary syndromes. In the high risk group the aortic distensibility and strain values decreased, aortic stiffness index Syntax and Gensini scores values increased significantly compared to the low risk group ( $p < 0,05$ ). There is a negative association between the values of the TIMI STEMI with aortic distensibility and aortic strain, positive association with aortic stiffness index ( $p < 0,001$ ). Comparison with Syntax score groups. In the high and intermediate risk groups the aortic distensibility and strain values decreased, aortic stiffness index values increased significantly compared to the low risk group ( $p < 0,05$ ). There is no difference between high and intermediate risk groups ( $p > 0,05$ ). There is a negative association between the values of the Syntax score with aortic distensibility and aortic strain, positive association with aortic stiffness index ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** It has been observed association between high Clinical risk scores and aortic elasticity parameters. Deterioration of aortic elasticity parameters increased with increasing GRACE risk score. The evident deterioration of aortic elasticity parameters who high TIMI STEMI risk scores patient. Deterioration of aortic elasticity parameters increased with increasing Syntax risk score. Deterioration of angiography risk scores increased with increasing clinical risk scores. Aortic elasticity parameters can used treatment strategy and follow-up patients with acute coronary syndrome. In addition, the correction of those parameters may be done a treatment target. It may play a role in the better understanding of treatment value of drugs such as ACE inhibitors which are shown to correct aortic elasticity parameters.

**Key words:** Acute coronary syndrome, clinical risk scores, angiography risk scores, aortic elasticity parameters.

# 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Halen kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedeni olup 2020 yılında da durumun değişmemesi beklenmektedir (1). Bu hastalıklar arasında koroner atardamar hastalığı (KAH) en yaygın görüleni olup yüksek ölüm ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir (2).

KAH'ın klinik belirtileri sessiz iskemi, kararlı anjina pektoris, kararsız anjina, miyokart infarktüsü (Mİ), kalp yetersizliği ve ani ölümdür. Akut koroner sendromlar (AKS) koroner arter hastalığının manifestasyonları arasında oldukça geniş ve heterojen alt grubu oluşturmaktadır.

Tedavi yaklaşımı, mortalite ve klinik riskinde farklılıklar göstermesi nedeniyle AKS'lar miyokard hasarının biyokimyasal göstergeleri ve elektrokardiyografik (EKG) değişikliklere göre ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsü (STEMI), ST segment elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve kararsız anginadan oluşan alt gruplara ayrılmıştır (3).

Patolojik, anjiyoskopik ve biyolojik gözlemler koroner aterosklerotik plağın ani rüptürü veya erozyonu, trombosit agregasyonu ile rüptür bölgesinde tromboz oluşumu ve distal embolizasyon sonucunda yetersiz miyokardiyal perfüzyon çoğu AKS'de temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturduğunu göstermektedir (2).

Son yıllarda AKS'ların tedavisinde belirgin gelişme olmasına ve tüm modern tedavilere rağmen AKS'li hastalarda ölüm, reinfarktüs ve hastaneye yeniden yatış oranları hala yüksektir (2).

Antitrombositer ilaçlar ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin farmakolojisinin'deki gelişmeler bu hasta grubunda medikal tedaviyle stabilizasyon olasılığını artırdığı gibi girişim sonrası takipte önemli faydalar sağlamıştır (4). Seçilmiş hasta gruplarında (devam eden angina, dinamik EKG değişikliği, majör aritmiler ve hemodinamik instabilite) iskemiye azaltmak, mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken revaskülarizasyon uygulanması önerilmektedir (2).

Erken risk değerlendirilmesi, genellikle klinik öykü ve başvuru tablosu, elektrokardiyografi ve miyokard hasarının biyokimyasal göstergelerinin kullanılması ile yapılmaktadır (4).

Risk değerlendirmesi yapılırken, yaşı, mevcut belirteçler, klinik öykü, başvuru tablosu ve tedavi süresi gibi parametreler eşliğinde klinik risk skorları hesaplanması klavuzlarca önerilmiştir (4).

Bu skorların farklı parametreleri içeren birçok çeşidi olmasının yanında, Grace, TIMİ ve TIMİ STEMİ daha pratik ve klinik kullanımda kolay uygulanabilirliği nedeni ile tercih edilen skorlar haline gelmiştir (3). TIMİ skorunun, pratik olması avantajı yanında güvenilirliği daha azdır (26). Bu skorlar hastaların tanı, takip ve tedavi stratejilerini belirlemek açısından yardımcıdır (22).

Koroner arter hastalığı olan bireylerde, tedavi stratejisini belirlemek için klinik risk skorlarının yanında, anjiyografik olarak koroner arter hastalığının, yaygınlığını ve ciddiyetini belirlemek için skorlar geliştirilmiştir (3).

Syntax risk skoru PKG ile tedavi edilen hastalarda MACE'in bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (217).

Non invaziv görüntüleme teknikleri ve stres testleri tanısal amaçlı ve risk değerlendirmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Egzersiz testinin her iki cinsiyette de yalnız başına ve diğer belirteçlerle birlikte yüksek negatif ve pozitif değerinin olduğu tespit edilmiştir (2).

İskemik kalp hastalığında ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül fonksiyonları önemli prognostik veriler sağlayabilmekte, iskemiye bağlı duvar hareket bozuklukları tespit edilebilmekte ve ayırıcı tanıda kullanılabilir. Stres ekokardiyografi (39) ve miyokard perfüzyon sintigrafisi (25) ile stabil hastalarda iskeminin objektif kanıtları tespit edilebilir.

Aortik stiffness (aort sertliği) aort duvarının mekaniksel gerilimini ve elastikiyetini yansıtır. Yapılan çalışmalarda, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), ateroskleroz, Marfan sendromu, sigara içme ve yaşlanma ile birlikte aort sertliğinin arttığı gösterilmiştir. Aort elastisitesi kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir. KAH varlığında, aort sertliğinin arttığı ve aort sertliğinin KAH'nı öngördüğü bilinmektedir (5)

KAH ile aortik stiffness arasındaki ilişki; asendan aortanın koroner arterlerden kaynaklanan vazo vazorumlarla beslenmesi ve genellikle yaygın tutulum gösteren aterosklerozun koroner arterlerin yanı sıra aortayı'da etkilemesi ile açıklanabilir. KAH ciddiyeti ile aortun aterosklerozu ciddiyeti arasında kuvvetli bir ilişki vardır ve aortun aterosklerozu aortik stiffness üzerinde direkt etkiye sahiptir (6).

Artmış arteriel stiffness özellikle büyük arterlerin genişleyebilme yeteneğini bozarak kardiyak performans ve organ perfüzyonunu olumsuz etkilemektedir. Artmış arterial stiffness'ın bir sonucu olarak sistolik basınç artarken diastolik basınç azalmakta ve nabız basıncı artmaktadır. Artmış sistolik basınç sol ventrikül hipertrofisine neden olmakta bunun sonucunda kalbin oksijen ihtiyacı artmaktadır. Diastolik basıncın azalması sonucu kalbe gelen kan miktarı azalmaktadır. Oksijen ihtiyacının artmasına rağmen kalbe gelen kan miktarında azalma olması iskemik kalp hastalıklarına neden olmaktadır (13). Bozulan Aortik elastikiyet parametrelerinin etkin bir ACE-İ tedavisi sonrası düzelebileceği marfan sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (6,47).

Aortik stiffness nispeten basit, non invaziv metodlarla değerlendirilebilir. Aortik distensibilite (AD) ve aortik strain (AS) aortun elastisite indekslerindedir ve aortik stiffness'ı yansıtırlar (7,11). Daha önceden belirttiğimiz üzere, akut koroner sendromlu hastaların takip ve tedavi stratejilerini belirlemek amacıyla kapsamlı çalışmalar sonucunda klinik risk skorları oluşturulmuş ve klavuzlarda kullanılmaları önemle tavsiye edilmiştir (27).

KAH varlığı ile aortun elastikiyet özellikleri arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda araştırılmıştır (12).

Akut koroner sendromlar'daki klinik risk skorları, koroner arter hastalığı yaygınlığı, ekokardiyografik olarak ölçülen, aortik elastikiyet parametreleri (AS ve AD, ASİ) birlikteliği daha önce araştırılmamıştır.

Bu çalışmada daha önceden bilinen KAH olmayan, aortik elastikiyet parametrelerini etkileyebilecek medikal tedavi almayan, akut koroner sendrom tanısı ile kliniğimize başvuran hastalarda, ekokardiyografi ile ölçülebilen aortik elastikiyet parametrelerinin, klinik risk skorları ile korele olabileceğini, elastikiyet parametreleri bozulmuş hastalarda kardiyovasküler olaylardaki klinik seyirin daha ciddi seyrettiğini, elastikiyet parametrelerinin tanı, tedavi ve takip stratejisini belirlemede ek bir yardım sağlayabileceğini düşünerek bu ilişkiyi araştırdık

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1. Kan Damarının Yapısı

İnsan vücudundaki arterler 3 tabakadan oluşmuştur;

1- Tunika intima: Kan ile arter duvarı arasında bir bariyer görevi yapan ve en içteki tabakadır.

2- Tunika media: Düz kas hücrelerinden zengin ve bu nedenle arter tonusunun sağlanmasında görev alan tabakadır.

3- Tunika adventisya: Arteriyel yapıyı diğer organlara birleştiren ve bağ dokusu elemanlarından zengin olan tabakadır. Adventisya tabakası, media tabakasının üst kısmını kaplar, bitişik organ ve dokularla aynı stromayı paylaşır. Kollagen ve elastin liflerinden oluşur, media tabakasına yakın olan iç kısımları daha fibröz ve sıkı, dışa doğru ise daha gevşek bir yapıdadır. Fibroblastlar, adiposit, mast hücreleri, sempatik sinir uçları, lenf ve kan damarlarını da yapısında bulundurur.

Vazovazorum olarak bilinen bu küçük vasküler yapılar, kalın bir media tabakasına sahip damarlarda, düz kas hücre tabakalarının lümene uzak olan dış kısımlarının beslenmesini sağlar. Tunika media, arter duvarının en geniş tabakasıdır. Vasküler düz kas hücrelerinin katmanlar halinde organize olmasıyla meydana gelmiştir. Bu tabakalı yapı, tek katlı düz kas hücre tabakasının elastik liflerden oluşan bir kılıf ile sarılması ile oluşur. Büyük damarlarda butabakalar 25-50 tabakalı olabilir. En dışta yer alan kalın elastik tabakaya "lamina elastika eksterna" adı verilir ve media tabakası ile adventisya tabakasını birbirinden ayırır.

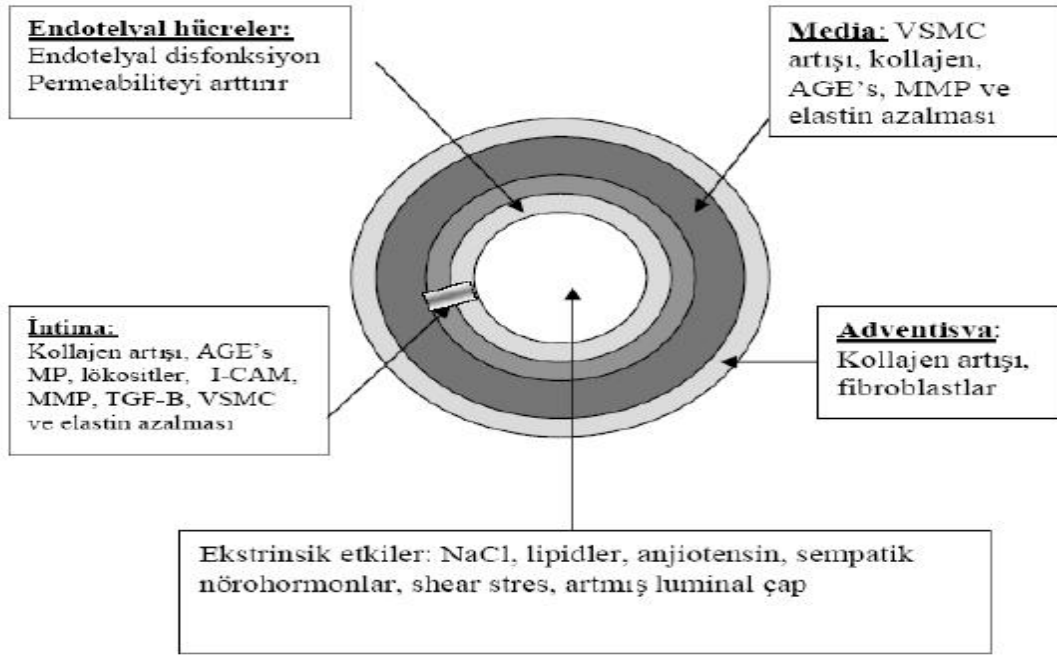
Media tabakası ile intima tabakası arasında kalan tabaka ise "lamina elastika interna" olarak adlandırılır. Tunika intima, bazal membran üzerine yerleşmiş tek sıra endotel hücrelerinden oluşur.

Yeni doğanda bu tabaka sadece birkaç mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) kalınlığındayken erişkin yaşta 100 mikrometrenin üzerine çıkabilir. Bu kalınlaşma, bağ dokusu lifleri (tip I ve tip III kollagen), proteoglikanlar ve mezenkimal hücrelerdeki artış nedeniyle olur (Şekil 1).

İntimal kalınlaşmanın, damar lümenindeki hasarlandırıcı zorlanmalara karşı gelişen bir yanıt olduğu ileri sürülmektedir.

Bu kalınlaşmanın daha çok arteriyel dallanma bölgelerinde olması, bu savı desteklemektedir.

Vasküler stresin maksimuma ulaştığı, türbülant akıma maruz kalan bu yerlerde endotel tabakasının geçirgenliği, media tabakasındaki düz kas hücrelerinde dezorganizasyon ve proliferasyon artmıştır. İntimal kalınlaşmanın ateroskleroz için bir substrat olup olmadığı henüz bilinmemekle birlikte aterosklerozun vasküler zorlanmaya kronik olarak maruz kalan böyle yerlerde daha fazla geliştiği de bilinmektedir (49).



Şekil 1: Arteriyel damarın yapısı



## **2.2. Ateroskleroz**

### **2.2.1 Tanım**

Ateroskleroz, aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterlerin etkilendiği kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz primer olarak tunika intimadan başlar.

İntima tabakasının endotel ve subendotelyal bölgelerinde lipid birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik derecelerde fibrozis izlenir. Ateroskleroz, damarları düzenli bir şekilde tutmaz; fokal tutulum özelliği gösterir. İleri evrelerde çeşitli lezyon tipleri bir arada görülse de, ateroskleroz birbirinden ayrı intimal plaklar ile karakterizedir.

Ekstrasellüler lipid, köpüksü sitoplazması olan hücrelerdeki lipid ile düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği plaktan plağa farklılık gösterir.

Ateroskleroza bağlı olarak oluşan klinik semptom ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve plak boyutlarındaki artıştan ziyade oluşmuş plakların dejenerasyonu, plakta fissür gelişmesi ya da plak rüptürü gibi, plağa bağlı komplikasyonlarla ilişkilidir (şekil 3).

Damar duvarının lipid içeriğe karşı verdiği inflamatuvar yanıt ya da tamir cevabı aterosklerotik plağın vazgeçilmez bir bileşenidir (42).

### **2.2.2 Aterosklerozun Histopatolojisi**

Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak komplike lezyonlara bağlıdır. Plak tiplerinin isimlendirilmesinde ve bunların nasıl geliştikleri konusunda değişik tanımlamalar yapılabilir.

Tip I lezyon; Monositlerin, endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden yeteri kadar aterojenik lipoproteinler içeren intimaya geçmeleriyle oluşur. Bu lezyon tipinde seyrek lipid yüklü makrofajlar (köpük hücreleri) bulunur.

Tip II lezyon; Primer olarak köpük hücreleri ve lipid yüklü düz kas hücre tabakaları içerir. Çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin sağlam endotel altında bölgesel kümelenmelerinden oluşan yapıya yağlı çizgilenmeler denir.

Tip III lezyonlar; tip II ve IV arasındaki ara lezyondur. Tip II'deki lipid yüklü hücrelere

ilaveten az miktarda dağınık ekstrasellüler lipid kümeleri içerir. Tip I-III lezyonlar daha ileri lezyonların öncülleridir ve klinik semptomlara yol açmazlar.

Tip IV lezyonlarda ise intimada yaygın fakat iyi tanımlanan bir bölgesinde yoğun ekstrasellüler lipid birikimi vardır. Bu tip lipid birikimine lipid core (lipid çekirdek) adı verilir. Bu tip lezyonlarda lezyon yüzünde defekt ya da trombüs izlenmez. Bu tip lezyonlara arterom adı verilir. Tip IV lezyonlar başlangıçta egzanrik lezyonlardır.

Tip V lezyonlar yoğun fibröz bağ dokusu birikiminin olduğu lezyonlardır. Bu tip lezyonlar tip Va lezyonlar olarak adlandırılır. Bu lezyonlar lipid çekirdek ve onu çevreleyen düzensiz ince fibröz bağ dokusundan oluşan çok tabaklı fibroaterom olarak adlandırılır. (Şekil 2)

Lipid çekirdek ve lezyonun diğer kısmının kalsifiye olduğu lezyon tipine tip Vb lezyon olarak adlandırılır. Büyük miktarda kalsiyum içeren lezyonlarda fibröz bağ dokusu içeriği de artmıştır. Ölü hücre kalıntılarının ve ekstrasellüler lipid içeriğinin yerine mineral depozitleri birikir.

Kalsifik lezyonlar tip VII lezyon olarak da adlandırılmaktadır. Lipid çekirdeğin olmadığı ve lipid içeriğinin çok az olduğu lezyon tipine ise tip Vc (fibrotik) lezyon denilir. Sıklıkla alt ekstremitelerde izlenmektedir. Normal intimanın yerini sıkı fibröz bağ dokusu almıştır. Bu lezyon tipine tip VIII lezyon da denilir.

Tip V lezyonlarda değişik oranlarda lümen daralması mevcuttur ve darlık derecesi genellikle tip IV lezyonlardan fazladır.

Tip VI lezyonlar ise komplike olmuş plaklardır. Aterosklerozise bağlı morbidite ve mortalitenin en sık nedeni tip IV ve V lezyonların yüzeyinde çatlama (VIa), hematom-hemoraji(VIb) ve trombüs (VIc) gelişmesidir. Bu lezyonlara komplike lezyonlar denir (48) (şekil3).

Kardiyovasküler patoloji ise lezyonları daha basit bir şekilde sınıflandırır.

Patoloğlara göre üç tip aterosklerotik plak vardır:

- 1.Yağlı çizgilenmeler
- 2.Fibröz plaklar
- 3.Komplike lezyonlar

### **2.2.2.1. Yağlı izgilenmeler**

Yağlı çizgilenmeler, aterosklerozun en erken lezyonlarıdır. İntima içinde yer alan, lipit yüklü makrofajlar ve T lenfositlerden oluşan immnoenflamatuar bir reaksiyondur. LDL'nin oksidatif modifikasyonu ve monosit kökenli makrofajlarca endositozu sonrası meydana gelen köpük hücreler, aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmeleri oluşturur

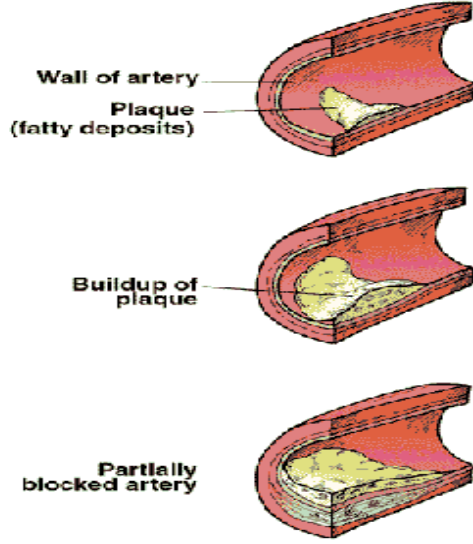
Yağlı çizgilenmeler, intimal kalınlaşma bölgelerinde anatomik olarak sağlam, ancak fonksiyonu bozulmuş aktif endotel katmanı içerisinde gelişir ve intimal tabakayı lümene doğru genişletmediği için semptomsuzdur.

İnsanlarda yaşamın erken dönemlerinde bile aortada yağlı çizgilenmeler gösterilmiştir. T hücre ve makrofajlar, yağlı çizgilenmelerin olgun aterosklerotik plağa dönüşmesinde önemli bir rol oynar (50). Bu hücrelerin aktive olması ve ortaya çıkan immün yanıtta sorumlu antijenin tam olarak ne olduğu hala bir netlik kazanmamakla birlikte Okside LDL ve beta mikroglobulin gibi otoantijenler ve Chlamidia Pneumoniae gibi bazı mikroorganizmaların sorumlu olduğuna dair çalışmalar vardır (50,51).

Bazı insanlarda yağlı çizgilenmelerin olgun aterosklerotik plaklara dnşırken bazılarında değişmeden kalmasını sağlayan faktörler henüz bilinmemektedir (52,53) (şekil 2).

### **2.2.2.2. Aterosklerotik Plaklar**

Aterosklerozun erken döneminde genellikle sağlam olan endotel, köpük hücrelerinin tetiklediği inflamasyon nedeniyle aşınır ve trombositlerin başını çektiği inflamatuvar hücreler aktive olarak sitokin ekspresyonu yapmaya başlar. Bu inflamatuvar yanıt, düz kas hücrelerinde çoğalma ve bağ dokusu sentezinde artışa yol açar, hasarlı ve zayıflamış endotel selektif geçirgenliğini kaybeder ve sonuçta sadece lipitler değil, albümin ve fibrinojen gibi makromoleküller de plak içine geçerek ateromatöz plağın heterojen yapısını arttıırırlar (54).



**Şekil 2:** Yağlı çizgilenmenin olgun aterosklerotik plağa gelişimi

### 2.2.2.3. Komplike Lezyonlar

Özellikle vulnerabl aterom ve fibroateromlar zemininde gelişir (şekil 4). Histopatolojik çalışmalar plak rüptürünün akut koroner sendromların çoğunun sebebi olduğunu göstermiştir(60–68).

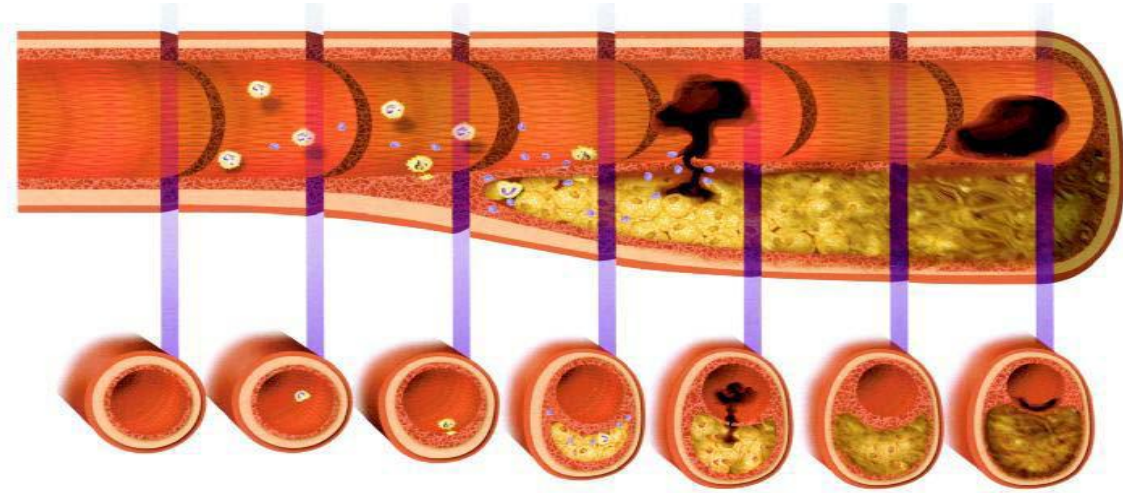
Ancak bazı gözlemlerde AKS olanları ve AKS olmayanlardan ayırt etmede plak rüptürünün ne sensitif ne spesifik olduğunu gösterilmiştir. Hatta bazı Stabil angina pektorisli hastaların yaklaşık %25 kadarında plak rüptürü saptanmıştır (55,59). İnsan ve tavşan aterosklerotik plakları incelenmiş, makrofaj ve metalloproteinazların ekstraselüler matriksi tahrip ettiği gösterilmiş ve makrofajların plak rüptüründen sorumlu olabileceği belirtilmiştir (65–67).

### 2.2.3. Endotel Disfonksiyonu ve Aterogenez

Ateroskleroz gelişimi ile ilgili bugüne dek birçok teori öne sürülmesine rağmen en fazlakabul gören hipotez endotel harabiyetinin ya da fonksiyon bozukluğunun aterogenezi tetiklediği hipotezidir.

Endotelyal yapı ve fonksiyonların bozulması, endotel geçirgenliğinde ve lökosit adezyonunda artma, protrombotik/antitrombotik fonksiyonlar, büyüme faktörleri /inhibitörleri ve vazodilatör/vazokonstriktör maddelerin doğal dengesindeki bozulma

gibi durumların sonucunda gelişir ve bunların hepsi birlikte aterogenezin başlatılması, devam ettirilmesi ve komplikasyonların gelişmesi için uygun koşullar sağlayan endotel disfonksiyonu adını alır.



**Şekil 3:**Koroner aterosklerotik plağın başlangıcı, ilerlemesi ve komplikasyonu.

Endotel disfonksiyonu ile iskemik kalp hastalıklarının gelişmesi için zemin hazırlayan risk faktörleri yakın ilişkilidir. Bu risk faktörleri; hiperkolestirolemi, diyabet, sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi ve yaşlanmadır. Bu risk faktörlerinin varlığında, ateroskleroza dirençli olduğu bilinen brakiyal arterler ve mikrovasküler yapıda bile aterogenezin oluşabileceği kanıtlanmıştır (68,69).

Ateroskleroz, gelişimindeki aşamalara bakıldığında monosit ve lenfosit infiltrasyonu, vasküler düz kas hücrelerinin hiperplazi ve hiperkontraktilitesi, LDL modifikasyonu ve invazyonu gibi aterogenez başlatan olaylar, hemen daima yapısal ve fonksiyonel olarak dejenere olmuş bir endotel hücre kümesinin varlığını işaret eder. Özellikle, süperoksit radikaller, sitokinler ve okside LDL moleküllerinin NO sentez ve fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği; Hiperkolestrolemi, DM ve hipertansiyon gibi risk faktörlerine kronik maruziyet durumunda endotele bağımlı gevşeme fonksiyonlarının bozulduğu bilinmektedir (70,71).

HMG-CoA redüktaz enzimini baskılayan statinlerin NO üzerine olan bu negatif etkiyi ortadan kaldırdığı bilinmektedir.

#### **2.2.4. Ateroskleroza Yatkınlık**

Normalde insanların çoğunda, lümeninde herhangi bir darlık oluşturmayan intimal kalınlaşma bölgeleri vardır. Bu bölgeler, daha çok vasküler yapının dallanma ve bifürkasyon bölgelerinde, azalmış shear stres ve artmış duvar gerilimine karşı yanıt olarak gelişir.

Shear stresin azalması ve özellikle kan akımında oluşan dalgalanmaların sonucunda zamanla intima tabakası kalınlaşır, bu bölgelerde lipoproteinlerin içe doğru olan akımı ve birikimi artar (72-74).

Koroner arterler, karotid bifürkasyon ve aortadaki eksantrik intimal kalınlaşma bölgeleri ile aterosklerotik lezyonların yerleşme yerleri benzerdir (75).

#### **2.2.5 Remodelling ve Stenoz**

Vasküler remodeling, damar duvarının kronik dış uyaranlara göre kendini yeniden şekillendirmesidir. Aterosklerozun oluşturduğu remodelingde iki farklı tür vardır; Pozitif remodelingde aterosklerotik plak, lipit yükü daha fazla ve daha büyük bir yapıda olmasına karşın damar duvarının içine doğru genişler, bu nedenle lümen çapında bir azalma olmaz. Bu tür plaklar, kardiyovasküler komplikasyonlar açısından daha tehlikeli olan plaklardır ve belirgin bir lümen kaybı oluşturmadıkları için anjiyografik incelemelerde sıklıkla gözden kaçar.

Stabil anginal şikâyetlere neden olan aterosklerotik plaklar belirgin lümen kaybı ile karakterizedirler, çünkü aterosklerotik plak, hacmi az olsa bile damar duvarından lümenine doğru genişler ve bu tür yapılanma negatif remodeling adını alır (66).

Akut iskemik sendromların çoğunluğu, hemodinamik olarak önemli bir semptom oluşturmayan hafif ve orta dereceli aterosklerotik darlıklardan kaynaklanır. CASS (Coronary Artery Surgery Study) çalışmasında akut koroner olayların büyük çoğunluğunun damar duvarındaki % 70'den daha az darlık oluşturan plaklardan kaynaklandığı gösterilmiştir (76).

## 2.3. Akut koroner sendromlar

### 2.3.1. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması

İskemik kalp hastalıklarının klinik tablosu sessiz iskemiden stabil angina pectoris, kararsız angina pectoris, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölüme kadar değişmektedir. Bir koroner arterin kan akımında arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm durumlar “akut koroner sendromlar (AKS)” başlığında toplanmaktadır. Bu nedenle, AKS terimi; kararsız angina pectoristen ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve ST elevasyonlu MI’ne (STEMI) kadar değişen klinik sendromları tanımlamaktadır. AKS’li hastalar ST elevasyonunun olup olmamasına göre 2 farklı gruba ayrılabilir (şekil 4):

#### 1. Tipik akut göğüs ağrısı olup persistan (>20 dk) ST elevasyonu olan hastalar.

Bu duruma ST elevasyonlu akut koroner sendrom (STE-AKS) denilir ve genellikle akut total koroneri yansıtır. Bu hastaların çoğunda STEMI gelişir. Bu hasta grubunda temel tedavi yaklaşımı primer anjioplasti ya da fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyondur (89).

**2. Tipik akut göğüs ağrısı olup ST elevasyonu olmayan hastalar.** Bu hastalarda persistan ya da geçici ST depresyonu ve/ya T dalga inversiyonu, T dalga düzleşmesi, T dalga psödonormalizasyonu olabilmekteyken bazı hastalarda EKGdeğişiklikleri olmayabilir.

Bu gruptaki hastalarda ise genel yaklaşım iskeminin hafifletilmesi, seri EKG çekimi ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin bakılmasıdır. Ölçülen troponin düzeylerine göre hastalar NSTEMI ya da anstabil angina olarak sınıflandırılabilir.



**Şekil 4:** AKS sınıflandırmasının şematize edilmesi

### 2.3.2. ST Segment Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda (NSTEMI-AKS)

#### Tanım ve Sınıflandırma

Göğüs ağrısı ve EKG anormalliği ile birlikte akut iskemik kalp hastalığı düşünülen hastalar bu grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda persistan ST segment elevasyonu olmazken, persistan veya geçici ST segment depresyonu veya T dalga inversiyonu, T dalgasında düzleşme, T dalgasının psödo-normalizasyonu veya nonspesifik EKG değişiklikleri olabildiği gibi başvuru sırasında EKG normal de olabilir. Bu kategoriye semptomsuz ancak iskemik EKG değişiklikleri olan hastalar (sessiz iskemi) dahil edilebilir. ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlar klinikte iki gruba ayrılmaktadır: Kararsız angina pectoris ve ST-segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI): NSTEMI çoğunlukla non-Q-MI'a dönüşür. Kararsız angina ise minor miyokard hasarı ile birlikte olabilir veya olmayabilir. Klasik olarak stabil angina ile miyokard infarktüsü arasında, hastalık süreci koroner vazospazmdan trombüs oluşumuna ve koroner arter hastalığının yaygınlığı önemli olmayan stenozdan ciddi üç damar hastalığına kadar değişen geniş bir spektruma sahip heterojen bir hastalık olarak tanımlanan kararsız angina, ilk kez 1970'li yılların başlarında Conti (90) ve Fowler (91-92) tarafından tanımlanmıştır.



### 2.3.3. ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ilgili miyokard segmentinde nekrozun tama yakın geliştiği transmural bir infarktüs türüdür. İskemik karakterde göğüs ağrısı ve EKG'de birbirini izleyen 2 derivasyonda > 1 mm ST segment elevasyonu görülür.

Serum kardiyak markerlarında mevcut yükseklikler de tanı koymak için gerekli şartlardan birini oluşturmaktadır.

STEMI gelişen segmentte önemli kollateral gelişmesine izin verecek derece ve sürede oklüzyon öncesi darlık süreci bulunmaz(98-99)

Non ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde görülen klinik belirti ve bulgular STEMI'de de görülür. Nekroz epikarda kadar geliştiğinden NSTEMI tablolarına göre erken dönemde perikardit daha sıktır.

Nekrozun daha fazla olması papiller adele rüptürü, VSD, serbest duvar rüptürü ve anevrizma gelişimi gibi komplikasyonların STEMI'de daha sık görülmesinin nedenidir.

ST elevasyonları infarktüs gelişen segmenti gören derivasyonlarda görülür(100)

### 2.3.4. Akut Koroner Sendromların Epidemiyolojisi

AKS'lar günümüzde koroner bakım ünitelerine kabulün en önemli nedenidir. Elde edilen tüm veriler NSTEMI-AKS'lerin yıllık insidansının STEMI-AKS'lerden daha fazla olduğunu göstermiştir (92–101) Yine bu iki klinik tablo arasındaki oranda zamanla değişim olduğu, NSTEMI-AKS'lerin STEMI-AKS'lere göre artış gösterdiği izlenmiştir (104). Yapılan çalışmalarıışığında her 1000 kişiden 3'ünün her yıl NSTEMI-AKS tanısı ile hastanelere kabul edildiği görülmüştür. Toplum istatistiğini değerlendirecek ortak kurum olmadığından şimdiye kadar Avruapanın tümü ile ilgili net veri yoktur (2).

NSTEMI-AKS'de prognoz ile ilgili veriler 100000'den fazla hastayı kapsayan gözlemlerden çıkarılmıştır. Mortalite oranının 1 ve 6 ayda randomize klinik çalışmalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hastane içi mortalite STEMI'li hastalarda daha yüksek(%7 / %5), fakat 6. ayda mortalite oranları eşittir (98,99).

Bu hastalar uzun dönem takiplerinde 4. yılda NSTEMI-AKS'de ölüm oranının STEMI-AKS'lere göre 2 kata çıktığı gösterilmiştir (108). Bu fark NSTEMI-AKS'li hastaların profilinin daha farklı, daha yaşlı ve diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği gibi

komorbid durumlara daha fazla sahip olması nedeniyle olabilir. Bu fark ayrıca koroner ve diğer periferik arter hastalıklarının yaygınlığına ve inflamasyona da bağlı olabilir (101,102).

### **2.3.5. Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi**

Ateroskleroz orta büyüklükte ve geniş arterlerde lipid birikimiyle başlatılan kronik,multifokal immünoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (111). KAH, biri sabit ve hemen hemen geriye dönüşümsüz bir şekilde dekatlar içinde dereceli olarak daralmaya yol açan(ateroskleroz), diğeri dinamik ve potansiyel olarak geriye dönüşümü olabilen, ani ve önceden bilinmeyen bir yolla hızlı tam ya da kısmi daralmaya (trombozis, vazospazm ya da ikisi) yol açan iki süreçten oluşur. Böylece semptomatik lezyonlar kronik ateroskleroz ve akut trombozun değişik oranda karışımını içerdği söylenebilir. Genellikle, ateroskleroz kronik stabil anginadan sorumlu olan lezyonlarda hakim iken, trombozis ise AKS'lerden sorumlu olan lezyonların kritik bir komponentini oluşturur (112,113).

AKS aterosklerozun rüptüre ya da erode aterosklerotik plağın indüklediği trombüsle sonuçlanan hayatı tehdit eden, vazokonstrüksiyonla beraber olabilen, kan akımında ani ve kritik azalmayla sonuçlanan hayatı tehdit eden bir manifestasyonudur. Plak rüptürünün kompleks sürecinde inflamasyonun anahtar patofizyolojik element olduğu ortaya çıkarılmıştır. Nadir olgularda AKS etyolojisinde arteritis, travma, disseksiyon, trombo-embolizm, konjeniyal anomaliler, kokain kullanımı ve kardiyak kateterizasyonun komplikasyonları rol oynayabilir(2).

#### **2.3.5.1. Endotelial Disfonksiyon ve Akut Koroner Sendromlar**

Koroner tonüste minör değişiklikler miyokardiyal kan sunumunu büyük oranda etkileyip egzersiz ya da istirahat halinde yetersiz akıma yol açabilir. Trombositler ve intrakoroner trombüs tarafından salgılanan serotonin, tromboksan A<sub>2</sub> ve trombin gibi lokal vazokonstrüktif ürünlerin olduğu aterosklerotik plak bölgesinde vazospazm sıklıkla oluşur(122). Endotel, bütünlüğünün normal tonüsün ayarlanmasında önemli olduğu çok fonksiyonlu bir organdır. Endotel disfonksiyonu asetilkolin ve metakolinin indiklediği vazokonstrüksiyon ile ortaya çıkarılabilir ve prognoz ile ilişkilidir (123,124). AKS nedenlerinden olan dinamik koroner obstrüksiyonun prototipi olan Prinzmetal

varyant anginada kan akımının ani olarak kesilmesinde en önemli belirleyici faktör vazospazmdır. Bu genellikle kritik ya da subkritik darlıklarda meydana gelir (125).

### **2.3.5.2. Hızlandırılmış Ateroskleroz**

Şiddetli endotelyal hasarın hızlandırılmış aterosklerozda kritik önemi olan düz kas hücre proliferasyonuna yol açan ilk mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bunu hızlı ve ilerleyici koroner daralmaya yol açan yoğun trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumu takip eder. Bir çalışmada perkütan koroner girişim (PKG) listesindeki hastalarda daha önceden var olan aterosklerotik daralmanın hızlıca ilerlediği ve kompleks lezyonlardan kaynaklanan risklerin düz lezyonlardan kaynaklanan risklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (126).

### **2.3.5.3. Sekonder Mekanizmalar**

Bir dizi ekstrakardiyak mekanizma miyokardiyal oksijen tüketiminde kritik artışa yol açıp koroner arter darlığı olsun veya olmasın AKS epizoduna yol açabilir. Miyokardiyal oksijen tüketiminde artışla ilişkili olan mekanizmalar; ateş, taşikardi, tirotoksikozis, hiperadrenerjik durum, ani emosyonel stres ve artmış sol ventriküler ard yük(hipertansiyon ve aort darlığı).

Miyokardiyal oksijen dağılımda azalma ile ilişkili olan mekanizmalar ise; anemi, methemoglobinemi ve hipoksemidir. Emosyonel bozukluk, yoğun fiziksel aktivite, uyku eksikliği ve aşırı yeme gibi tetikleyiciler AKS'yi başlatabildiği gösterilmiştir (127).

### **2.3.5.4. Miyokardiyal Hasar**

NSTE-AKS hastalarında yapılan patolojik çalışmalar hedef lezyonun olduğu damarda kan akımının sunulduğu miyokardiyumda çeşitli bulgular sergilemiştir. Miyokardiyum normal olabilir ya da değişen derecelerde nekroz oluşabilir. Bazı hastalarda trombüs embolizasyonu epizodlarının sebep olduğu düşünülen fokal hücre nekrozları gösterilmiş (60,124), ayrıca fokal nekroz alanlarının inflamasyon alanları ile çevrelendiği de gösterilmiştir. Klinik pratikte bu minör hasarlar sadece kardiyak troponin T (cTnT) ya da kardiyak troponin I (cTnI) elevasyonu ile belirlenebilir ve ESC/ACC/AHA konsensus belgesinde MI olarak sınıflandırılmıştır (3).

### **2.3.5.5. İskemik Kalp Hastalığı için Risk Faktörü Olarak Arteryal Stiffness**

Nabız basıncı ile KAH arasındaki kuvvetli ilişkiler arter sertliğinin KAH'nda risk faktörü olabileceğini düşündüren ilk kanıt olarak kabul edilir (128-129). 2002 yılında Boutuyrie ve arkadaşlarının yaptığı (130) 15 yıllık takibi olan Fransız hipertansiyon çalışması büyük arter sertliği ile (nabız dalga hızı ) koroner sonuçlar arasındaki ilişkiyi ilk gösteren çalışmadır ( 131-132).

Nabız dalga hızını da içeren arteryal stiffness indeksleri anjiyografik olarak KAH olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur . Diğer bazı çalışmalar da arter sertliği ile KAH ciddiyeti arasında pozitif korelasyon göstermişlerdir.

Buyuk arter sertliği koroner aterosklerozun bir işareti ya da sebebi olabilir veya koroner aterosklerozdan tamamen bağımsız olarak koroner iskeminin oluşmasında rol oynayabilir. İlk olasılığa göre koronerlerdeki ve aortadaki ateroskleroz paralel olarak gelişebilir ve buyuk arter sertliği her iki bölgedeki ateroskleroz için basit bir ölçüm olarak ele alınabilir (133). Başka bir açıdan bakıldığında buyuk arter sertliğinin kalıtsal olabileceği gösterilmiş (134) ve arter yapısını düzenleyen bir takım genlerle arter sertliği ilişkilendirilmiştir (134). Stiff büyük arterlere sahip olan bireylerin artmış nabız basıncına sahip olduğu ve bunun da aterosklerozu arttıracak hemodinamik profile sebep olabileceği beklenir. İster büyük arter sertliği koroner aterosklerozun bir işareti ister sebebi olsun bunlardan tamamen bağımsız olarak arter sertliğinin miyokardiyal kan akımı ile ihtiyacı arasındaki dengeye zararlı etkisinin olacağı beklenir. Büyük arter stiffness'ına bağlı olarak artmış nabız basıncı, koroner sonuçları artmış sistolik basınç ve art yük üzerinden de etkilemektedir (135).

Kronik art yük artışı sol ventrikül hipertrofisine ve azalmış kapiller/miyosit oranına sebep olmaktadır(135).

Koroner perfuzyon ayrıca diyastolik basınç azalmasına sekonder olarak da azalmaktadır.

### **2.3.6. Tanı ve Risk Değerlendirmesi**

Tanı ve risk stratifikasyonu AKS ile yakın ilişkilidir. AKS tanısı doğrulanırken tedavinin yönlendirilmesi amacıyla hızlı risk değerlendirme yapılmalıdır. NSTEMI-AKS hastaları MI, rekürren MI ve ölüm açısından risk altındadırlar.

### 2.3.6.1. Klinik Başvuru ve Hikâye

NSTE-AKS'de klinik başvuruda çeşitli semptomlar olabilir. Hastalar aşağıdaki anginal yakınma şekilleriyle hastaneye başvurabilir (2):

- İstirahatte (>20 dakika) uzun süreli angina olması
- Yeni başlangıçlı şiddetli angina olması [sınıf III Kanada kardiyovasküler cemiyeti (KKC) (Tablo 1)]
- Daha önceki stabil anginanın en az KKC sınıf III olacak şekilde alevlenmesi (kreşendoangina)
- Post MI angina.

**Tablo I: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Angina Pektoris Sınıflaması**

Sınıf	Tanımlama
I	Yürüme veya merdiven çıkma gibi olağan aktivite anginaya yol açmaz. Ağır, hızlı veya uzamış egzersizle angina olabilir
II	Fizik aktivite hafif kısıtlanmıştır. Hızlı yürürken veya merdiven çıkarken; yokuş yukarı yürürken; yemek sonrası yürüme veya merdiven çıkarken; soğuk ve rüzgarlı havada veya emosyonel stresle; veya uyandıktan sonra yalnızca birkaç saat sonra angina görülür. Normal hızda angina olağan şartlarda 2'den fazla blok veya 1'den fazla kat çıkıldığında oluşur.
III	Fiziksel aktivite belirgin olarak kısıtlanmıştır. Normal hızda 1 – 2 blok yürüyünce veya 1 kat merdiven çıkınca angina oluşur.
IV	Hasta şikayetsiz fiziksel aktivite yapamaz. Anginal semptomlar oluşur

Kararsız anjina tanımlamasında en fazla kullanılan sınıf, Braunwald sınıflamasıdır.

Hastaların % 80'inde uzamış ağrı gözlenirken vakaların sadece %20'sinde de novo ya da akselere angina gözlenir. NSTE-AKS hastalarında tipik başvuru şikâyeti sol kola, boyuna veya çene yayılabilen ve aralıklı veya sürekli olabilen retrosternal baskı hissiyle karakterize anginadır. Bu şikâyete bazen bulantı, karın ağrısı, dispne ve senkop gibi semptomlar da eşlik edebilir. AKS'de atipik şikâyetler nadir değildir. Epigastrik ağrı, dispepsi, batıcı ağrı ve dispne gibi atipik şikâyetler gençlerde (25 -40 yaş) ve yaşlılarda (>75 yaş), diabetiklerde, kadınlarda, kronik böbrek yetersizliği ve demansı olanlarda daha sık görülür (144). Ağrının olmaması yetersiz tanı ve tedaviye yol açar (145).

<b>Tablo II: Kararsız Angina Braunwald Sınıflaması</b>			
<b>Sınıf</b>	<b>A. Sekonder anstabil angina</b>	<b>B. Primer Anstabil angina</b>	<b>C. Post-MI (&lt;2 hafta) USAP</b>
Yeni başlangıçlı, ciddi veya hızlanmış angina	IA	IB	IC
Subakut istirahat anginası (>48 saat)	IIA	IIB	IIC
Akut istirahat anginası (< 48 saat)	IIIA	IIIB	IIIC

Tedavi yoğunluğu; Başvuru sırasında tedavi alıp almadığına göre hastalar üç gruba ayrılır;  
(1) kronik stabil angina nedeniyle tedavi almayanlar  
(2) kronik stabil angina nedeniyle tedavi alanlar  
(3) maksimum anti iskemik tedavi alanlar  
EKG değişiklikleri: EKG değişikliklerine göre hastalar iskemi sırasında geçici ST-T değişikliklerinin olup olmasına göre iki gruba da ayrılabilir.

EKG normale ya da intraventriküler ileti defekti ve sol ventrikül hipertrofisi gibi durumlara bağlı olarak anormal EKG bulguları varsa da tanısal güçlülere yol açabilmektedir (146).

Semptomların egzersizle artması veya istirahat ve nitratla azalması iskemiye destekler. İstirahatte semptomları olan hastalar egzersizle semptomatik olanlardan daha kötü prognoza sahiptir. Taşikardi, hipotansiyon ve kalp yetersizliği kötü prognoz göstergeleridir ve erken tanı ve tedavi gerektirir. Tanı ve tedavi sürecinde anemi, infeksiyon, inflamasyon, ateş, metabolik ve endokrin (özellikle tiroid) hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (2).

İleri yaş, erkek cinsiyet, periferik ya da karotid arterlerde bilinen aterosklerotik hastalık gibi klinik bulgular durumunda KAH ve dolayısıyla AKS ihtimali artar. Ayrıca diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği gibi risk faktörlerinin ve geçirilmiş MI, PKG, koroner arteriyel by-pass greft cerrahisi (CABG) gibi KAH tablolarının olması da AKS ihtimalini artırır (2).

## **2.3.6.2. Tanı Araçları**

### **2.3.6.2.1. Fizik Muayene**

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Hemodinamik instabilite ve kalp yetersizliği semptomlarının olduğu durumlarda tanı ve tedavi seçenekleri hızlıca değerlendirilmelidir. Fizik muayenede pulmoner emboli, aort disseksiyonu, perikardit ve kapak hastalıkları gibi göğüs ağrısının iskemik olmayan nedenlerini ve pnömotoraks, pnömoni ve plevral efüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan akut ağrıların nedenlerini dışlamak önemli hedeflerdendir. Alt ve üst ekstremitelerde basınç farkı, düzensiz nabız, sürtünme sesi, çarpıntı sırasında ağrı ve üfürümler AKS dışındaki tanıları akla getirir.

### **2.3.6.2.2. Elektrokardiografi**

AKS şüphesi olan hastalarda 12 derivasyonlu EKG ilk sıra tanı aracıdır. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsün tanısı koymak için EKG temel değer taşır ve hızlı bir şekilde elde edilmelidir. ACC/AHA kılavuzlarının tanımladığı başvurudan 12 derivasyonlu EKG elde edilene kadar gereken maksimal süre 10 dakikadır (44). EKG, atipik şikâyetleri olan hastalarda tarama için faydalı bir yaklaşım olmasının yanında, perikardit, pulmoner emboli ve kardiyomyopati gibi alternatif tanılara ait bulgular ortaya koyabilir. İdeal olarak, hasta semptomatikken EKG kaydı elde edilmeli ve semptomlar geriledikten sonra çekilen EKG'yle karşılaştırılmalıdır. Daha önce çekilmiş bir EKG kaydının varlığı özellikle sol ventrikül hipertrofisi gibi eşlik eden kardiyak patoloji veya eski bir miyokard infarktüsü varlığında değer taşıyabilir (148). Eski bir miyokard infarktüsünü gösteren belirgin Q dalgası ciddi koroner aterosklerozun varlığını göstermede oldukça değerlidir, ancak yeni gelişen instabilite (kararsızlık) için şart değildir (149).

ST segment veya T dalga değişiklikleri, kararsız koroner hastalık için en değerli EKG göstergeleridir (21,54).

Bunun yanında R dalgasının dominant olduğu derivasyonlarda T dalga inversiyonu daha az spesifiteye sahiptir. Sol dal bloğu (LBBB) ve sol ventrikül hipertrofisi(LVH) yokluğunda yeni horizontal veya down sloping tarzında 0.5 mm'den fazla ST depresyonu ve/veya 1 mm'den fazla T dalga inversiyonu NSTEMI-AKS'de kabul gören EKG anormallikleridir (152).

STEMİ için ise yeni olan ST elevasyonu V2-V3 de 40 yaşın üstündeki erkeklerde >2mm, 40 yaşın altındaki ve bayanlarda >1,5 mm ve diğer derivasyonlarda >1mm olması anlamlı kabul eidir.

ST segment depresyonu olan derivasyon sayısı ve ST segment depresyonunun büyüklüğü iskeminin yaygınlığı ve pronoz ile ilgili bilgi verebilir (153). Aynı yüzeyi gösteren iki ve daha fazla derivasyonda 0,5 mm'den fazla ST segment depresyonu klinikle uyumlu ise AKS'yi göstermede yüksek değer taşır ve prognoz ile ilişkilidir (154). 2mm'den fazla ST depresyonu yaklaşık 6 kat artmış mortalite riski ilişkilidir (155).

Anterior göğüs derivasyonlarda derin, simetrik T dalga inversiyonu sıklıkla proksimal sol ön inen arterdeki (LAD) önemli darlıkla birliktelik gösterir (156). İskemik ataklar sırasındaki geçici dal bloğu epizodları görülebilir. Tüm bunların yanında tamamen normal bir EKG'nin AKS olasılığını kesin olarak dışlayamayacağı akılda tutulmalıdır (1).

Bazı önemli çalışmalarda, normal EKG nedeniyle acil servisten taburcu edilen hastaların yaklaşık % 5'inde AMI veya kararsız angina bulunmuştur (157,158). Başvuru sırasında saptanan ST segment elevasyonu; koroner tıkanmayla oluşan transmural iskemiye gösterir. Devam eden ST segment elevasyonu MI gelişimini karakterize eder. Geçici ST segment elevasyonu ise AKS'larda ve özellikle Prinzmetal anginada gözlenebilir.

### **2.3.6.2.3. Biyokimyasal Belirteçler**

#### **2.3.6.2.3.1 Miyokardiyal Hasar Belirteçleri**

Kardiyak troponin-T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI), miyokardiyal hasarı göstermede geleneksel kardiyak enzimler olan kreatinin kinaz (CK) ve onun izoenziminden (MB) daha spesifik ve sensitiftir. Miyogloblin hali hazırda tanı ve risk stratifikasyonunda kullanılmamaktadır (159).

Yüksek kardiyak troponin seviyelerinin NSTEMI-AKS hastalarında rüptüre plak bölgesindeki trombositlerden zengin trombüsten kaynaklanan distal embolizasyon sonucunda geriye dönüşümsüz miyokardiyal hücre hasarını yansıttığına inanılmaktadır.

Bilindiği gibi miyokardiyal iskemi durumunda (göğüs ağrısı ve ST-segment değişiklikleri) troponin yüksekliği varsa MI olarak adlandırılmıştır (3). Troponin için ilk



24 saatte normal referans popülasyon değerlerinin 99. persentillerini aşan değerler MI olarak kabul edilir (160).

CKMB (tercihen kütle) için ise tipik artış ve / veya azalma ile birlikte en az iki ölçümde normal referans popülasyon değerlerinin 99. persentillerini aşan değerler MI olarak kabul edilebilir (160).

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

Yapılan birçok çalışma AKS'lu hastalardaki artmış troponin düzeylerinin takip eden miyokard infarktüsü ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (15–20).

#### **2.3.6.2.3.2. İnflamatuvar Aktivite Belirteçleri**

Yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP) istenmeyen klinik olaylarla yakından ilişkilien önemli inflamatuvar belirteçtir. Yüksek hsCRP düzeylerinin NSTE-AKS hastalarında neden yükseldiği tam bilinmemektedir. Miyokardiyal hasar ayrıca bir inflamatuvar stimulus olduğuna göre, miyokardiyal hasar tarafından indüklenen inflamatuvar süreç kronik inflamatuvar duruma eklenmektedir. Bu iki durumun uzun dönem sonuçları etkilediği tahmin edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda troponin negatif NSTE-AKS hastalarında bile artmış hsCRP seviyelerinin uzun dönem mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (120) çalışmasında yüksek hsCRP sevyeleri ile mortalite arasındaki ilişkinin hastaneye kabulden sonraki 4 yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir (32). Bütün bu verilere rağmen hsCRP'nin AKS tanısında yeri yoktur.

#### **2.3.6.2.3.3. Nörohümorale Aktivasyon Belirteçleri**

Brain natriüretik peptid (BNP) ve onun N- terminal prohormon fragmanı ( NT-BNP) gibi natriüretik peptidler sol ventrikül (LV) disonkasyonunu göstermede yüksek sensitif ve düşük spesifiteye sahiptir. Yüksek BNP veya NT-BNP seviyelerinin NSTE-AKS hastalarında 2-3 kat artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (162,163). Yaş, killip sınıf seviyesi ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) gibi değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (161). Semptomların başlamasından

birkaç gün sonra alınan BNP örneklerinin prediktif değerinin başlangıçta alınanlardan daha yüksek olduğu da tespit edilmiştir (164,165), bu belirteçler uzun dönem prognozu için iyi belirteçler olmasına rağmen erken risk stratifikasyonuna katkı sağlamazlar (152).

#### **2.3.6.2.3.4. Böbrek Fonksiyon Belirteçleri**

Bozulmuş böbrek fonksiyonları AKS hastalarında uzun dönem mortalitenin güçlü göstergesidir (161,167,168). Serum kreatinin konsantrasyonu yaş, kas kitlesi, yarış ve çeşitli tedaviler gibi birçok faktörden etkilendiği için kreatinin klirensinden (CcCl) daha az güvenilir göstergedir (169). Sistatin C'nin böbrek fonksiyonlarını tespit etmede CrCl ve glomerul filtrasyon hızından (GFR) daha üstün olduğu düşünülmektedir (170,171). Sistatin-C bütün nükleotidli hücrelerde üretilen bir sistin proteinaz inhibitörüdür. Sistatin C nin prognoz açısından iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (172). Hastaneye kabülde hipergliseminin varlığı diyabeti olmayan hastalarda bile mortalite ve kalp yetersizliğinin güçlü bir öngördürücü faktörüdür.

#### **2.3.6.2.3.5 Diğer biyokimyasal belirteçler**

Çok daha yakın zamanda hastanede yatış sırasında elde edilen açlık kan şekeri düzeylerinin, hastaneye kabul anında yapılan ölçümlere göre mortaliteyi daha iyi öngörebildiği açıklığa kavuşmuştur. Ayrıca hastaneye yatış sırasında açlık kan şekerindeki değişiklikler anormal açlık kan şekeri düzeylerini kuvvetle öngörmektedir. Sürekli anormal açlık kan şekeri özellikle kötü bir prognoz taşımaktadır.

Birçok rutin hematolojik değişken de daha kötü bir prognozu öngörmektedir. Anemik hastaların sürekli daha yüksek bir risk altında olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde hastaneye kabul sırasında daha yüksek kan hücresi sayıları veya daha düşük trombosit sayıları da daha kötü bir prognozla ilişkilidir.

#### **2.3.5.2.3.6 Yeni biyolojik belirteçler**

Risk değerlendirmesini daha çok iyileştirme ve AKS tanısını daha erken dönemde dışlamak için çok sayıda biyolojik belirteç test edilmiştir. Vasküler enflamasyon süreçlerini daha spesifik biçimde yansıtan biyolojik belirteçler ve oksidatif stres belirteçleri altta yatan mekanizmaları yansıtmada çok yüksek potansiyele sahiptir. Bu belirteçler arasında miyeloperoksidaz, büyüme farklılaşma

faktör-5 ve lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A-2 umut verici seçenekleri temsil etmektedirler.

Yağ asidi bağlayıcı protein veya iskemiye modifiye edici albümin ve yine sistemik stres belirteçlerinin (kopeptin) ölçümleriyle daha erken dönemde AKS tanısı konabilmektedir. Ancak bu testlerin özellikle yüksek duyarlıklı troponin testlerine kattıkları ilave yararın henüz değerlendirilmemiş olması şimdilerde bu testlerin rutin kullanım için önerilmelerini engellemektedir

#### **2.3.6.2.4. Egzersiz Testi**

İskemik semptomları devam eden hastalara hiçbir stres testi uygulanmamalıdır. Tekrarlayan ölçümlere rağmen biokimyasal belirteçlerin normal olduğu, ağrının geçtiği ve kalp yetersizliği bulgularının olmadığı düşük riskli hastalarda EKG bulguları tanısız değilse taburculuk öncesi kullanışlı bir testtir (2). Çalışmalar düşük iş yükünde semptomatik iskemi olsun veya olmasın >0,1 mv (1 mm) ST depresyonunun istenmeyen klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (159,160). Egzersiz testinin her iki cinsiyette de yalnız başına ve diğer belirteçlerle birlikte yüksek negatif ve pozitif değerinin olduğu tespit edilmiştir (37,38). Erken egzersiz testi negatif prediktif değere sahiptir (2). Yukarıdaki şartlar sağlandığında Düşük riskli hastalarda başvurudan 8–12 saat sonra, orta riskli hastalarda ise 2–3 gün sonra test uygulanabilir (175).

#### **2.3.6.2.5. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi ile kolay ve doğru ölçülebilen sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonları İKH olan hastalarda önemli prognostik bilgiler verir. Deneyimli ellerde iskemi sırasında SV duvarlarında lokalize hipokinezi ya da akinezi, iskemi düzelince ise normal hareketleri saptanabilir. Ayrıca aort darlığı, aort disseksiyonu, pulmoner emboli ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi durumların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (176). Bu yüzden ekokardiyografi acil ünitelerinde rutin kullanılmalıdır. Stres ekokardiyografi stabilize hastalarda iskeminin objektif kanıtlarını göstermede yardımcıdır (39).

#### **2.3.6.2.6. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi:**

Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile stabil hastalarda iskeminin objektif kanıtları tespit edilebilir (40,41). EKG değişikliği yada MI kanıtı olmayan ve akut

göğüs ağrısıyla acil servise başvuran hastaların başlangıç değerlendirmesinde istirahat perfüzyon sintigrafisinin yararı gösterilmiştir.

Wacker ve ark. akut koroner sendrom tanısı ile başvuran 203 hastada planar talyum-201 sintigrafisi ile görüntüler almış ve MI tanısı alan hastaların tümünde, anstabilangina tanısı alan hastaların 27'sinde (%58) perfüzyon defekti saptamışlardır (178). Teknesyum (Tc) sestamibi ve tetrafosmin redistribüsyon olmaksızın miyokard tarafından kan akımı oranında alınmaktadır (179). Birçok çalışma miyokard infarktüsü ve/veya anstabil angina hastalarını değerlendirmede 99m Tc MPS ajanlarının faydasını göstermiştir.

Bilodeau ve ark.daha önce MI hikayesi olmayan unstabil anginalı 45 hastada yaptıkları bir çalışmada göğüs ağrısı sırasında yapılan MPS ile anjiyografik önemli koroner arter hastalığını tespit etmede % 96 sensifiteye, %76 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (180). Birçok çalışma akut MPS'nin kardiyak olayları tespit etmede prediktif değerinin %90–100 oranında spesifiteye, negatif prediktif değerinin ise %99 sensifiteye sahip olduğunu göstermiştir (181–182).

#### **2.3.6.2.7. Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arteriografi**

AKS'lerde bilgisayarlı tomografi ile koroner arterlerin görüntülenmesi suboptimal tanısal duyarlılık nedeniyle halihazırda (özellikle yüksek riskli olanlarda) önerilmemektedir (2). Ancak teknik olarak geliştirilen daha hızlı cihazlar ile tanısal doğruluk da artmaktadır (120). AKS hastalarında PKG ihtimali nedeniyle BT çekimi yüzünden zaman kaybı, gereksiz radyasyon ve opak madde alımı söz konusu olabilmektedir (2). BT akut koroner sendrom ile karışabilen pulmoner emboli ve aort disseksiyonu gibi koroner olmayan kardiyak hastalıkların ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılmaktadır.

Yapılan bir çok çalışmada önemli koroner arter hastalığını göstermede 64 kesitli BT'nin yüksek sensitivite ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmesine rağmen (188–195) akut koroner sendromlu hastalarda ÇKBT'nin tanısal gücü ile ilgili sınırlı sayıda veri vardır(187–189,196).

Goldstein ve ark yaptıkları bir çalışmada düşük riskli hastalarda koroner BT anjiyografi ile MPS'yi karşılaştırmış, koroner BT anjionun koroner arter hastalığını göstermede en az MPS kadar etkili olduğu gösterilmiştir (197).

Hem düşük hem yüksek riskli NSTE-AKS hastalarının alındığı başka bir çalışmada da önemli koroner arter hastalığının tespitinde 64 kesitli BT'nin yüksek sensitiviteye

sahip olduğu gösterilmiştir (198). 2006'da yayımlanan bir raporda göğüs ağrısı ünitelerinde düşük ve orta riskli hastalarda koroner arter hastalığını tespit etmek amacıyla koroner BT anjiyografi yapılabileceği belirtilmiştir (199).

#### **2.3.6.2.8. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi**

Koroner arter hastalığı tanısında konvansiyonel invaziv koroner anjiyografi hala altın standarttır. Hem çok damar hastalığı hem de ana koroner arter hastalığı ciddi istenmeyen kardiyak olaylar açısından en yüksek grubu oluşturur (215). Revaskülarizasyon düşünüldüğünde hedef lezyonun yeri ve karakteristik özelliklerinin ve diğer lezyonların değerlendirilmesi önem taşır. Kompleks, uzun, ağır kalsifiye lezyonlar, damarın açılanmaları ve aşırı tortüozite risk göstergeleridir. En yüksek risk intrakoroner dolum defekti şeklinde karşımıza çıkan trombus oluşumudur.

Koroner arter darlığının şiddetinin ve KAH yaygınlığının değerlendirilmesinde syntax skoru kullanılmaktadır (216) (Tablo 3-4). Koroner arterlerde oluşan lezyonların yol açtığı tıkanıklık yüzde olarak hesaplanır ve her %25'lik artış puanlamada iki kat artışa eşit olur. Etkilenen damar segmenti de skorlamada önem taşımaktadır, özellikle sol ana koroner, proksimal sol ön inen ve proksimal sirkumfleks arter segmentlerinin ağırlık faktörü daha büyük değerlere karşılık gelmektedir.

#### **2.3.7. Koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemede kullanılan skorlar**

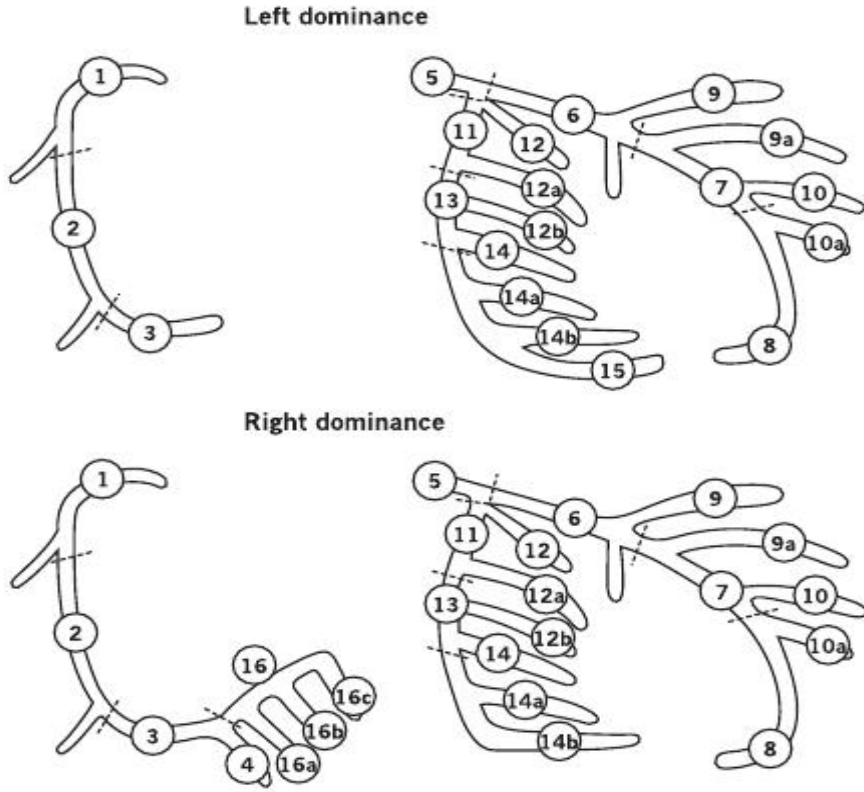
##### **2.3.7.1. Syntax skora sistemi**

Anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özellikler gözönünde bulundurularak hazırlanan Syntax skora sistemi, koroner arter yatağının değerlendirilmesinde önemli veriler sunmaktadır (217). Bu skora sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arter lezyonu olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla planlanan "*SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*" (Syntax) isimli çalışma için hazırlanmıştır (13). Bu çalışmada, tüm hastalar hiçbir dışlama kistası olmadan çalışmaya alınmış, uygulanacak tedavi stratejisi kalp cerrahı ve kardiyoloji doktorları tarafından ortaklaşa belirlenmiş ve koroner arter hastalığının ciddiyeti her bir lezyonun özellikleri ayrı ayrı değerlendirilerek belirlenmiştir. Syntax skoru aşağıdaki değerlendirme ölçütleri temel alınarak hazırlanmıştır;

1. AHA koroner damar segment sınıflama sisteminin, “*Arterial Revascularization Therapies Study*” (ARTS) çalışması için düzenlenmiş şekli
2. Leaman skoru
3. ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi
4. Tam tıkanıklık sınıflama sistemi
5. Duke ve ICPS bifurkasyon sınıflama sistemi
6. Uzman görüşleri

**Tablo 3: Syntax skorlama sistemi(segment baskınlık durumu)**

Segment baskınlık durumu		sağ baskın	sol baskın
Segment No			
1	RCA proksimal	1	0
2	RCA mid	1	0
3	RCA distal	1	0
4	Posterior desending arter	1	n.a.
16	RCA'nın Posterolateral dalı	0.5	n.a.
16a	RCA'nın Posterolateral dalı	0.5	n.a.
16b	RCA'nın Posterolateral dalı	0.5	n.a.
16c	RCA'nın Posterolateral dalı	0.5	n.a.
5	LMCA	5	6
6	LAD proksimal	3.5	3.5
7	LAD mid	2.5	2.5
8	LAD apikal	1	1
9	Birinci diagonal	1	1
9a	Birinci diagonal <sup>a</sup>	1	1
10	İkinci diagonal	0.5	0.5
10a	ikinci diagonal <sup>a</sup>	0.5	0.5
11	Proksimal circumflex arter	1.5	2.5
12	Intermediate/ anterolateral arter	1	1
12a	Obtuse marginal <sup>a</sup>	1	1
12b	Obtuse marginal <sup>b</sup>	1	1
13	Distal circumflex artery	0.5	1.5
14	Sol posterolateral	0.5	1
14a	Sol posterolateral <sup>a</sup>	0.5	1
14b	Sol posterolateral <sup>b</sup>	0.5	1
15	Posterior desending	n.a.	1



**Şekil 5:** Syntax skorum sistemi (segment baskınlık durumu)

### 2.3.7.2 Gensini skoru.

Gensini skoruması damar darlık yüzdesi için belirlenen Gensini ciddiyet katsayısının (darlıklar 25%, 50%, 75%, 90%, 99% ve tam tıkanıklık; Gensini puanları sırasıyla 1, 2, 4, 8, 16 ve 32) darlığın bulunduğu damar bölgesinin beslediği miyokard sahasının fonksiyonel önemine göre belirlenen katsayı ile çarpımı sonucunda elde edilir.

Buna göre, sol ana koroner arter 5, proksimal sol inen arter (SİA) 2.5, proksimal sirkumfleks arter 2.5, SİA orta segment 1.5, sağ koroner arter, distal SİA, posterolateral arter, obtus marjinal arter 1; diğerleri 0.5 ile çarpılır (218).

**Tablo 4: Syntax skorumlama sistemi (lezyonun karakteristik özelliği)**

<b>Lezyon'un karakteristik özelliği</b>	
<b>Lezyon ölçümleri</b>	
- Total tıkanıklı	x5
- Lezyon derecesi (50-99%)	x2
<b>Total tıkanıklık</b>	
- Yaş >3ay veya bilinmeyen	+1
- Kör güdük	+1
- Köprü	+1
- birici segment görünemilir TO +1/ per görünemeyen araka kısım	
- yan dal (YD) - evet, YD <1.5mm**	+1
- evet, YD < & ≥ 1.5mm	+1
<b>Trifukasyon</b>	
- 1 hasta segment	+3
- 2 hasta segment	+4
- 3 hasta segment	+5
- 4 hasta segment	+6
<b>Bifurkasyon</b>	
- Tip A, B, C	+1
- Tip D, E, F, G	+2
- Açılanma <70°	+1
<b>Aorto osteal darlık</b>	+1
<b>Şiddetli Tortiyoze</b>	+2
<b>uzunluk &gt; 20mm</b>	+1
<b>ağır kalsifikasyon</b>	+2
<b>Thrombus</b>	+1
<b>"Diffuse hasta"/küçük damarlar</b>	+1/ her segment için

x: çoklu

+: eklenen

\* SYNTAX algoritminde yüzde olarak tıkanıklık sorusu yoktur, %50-99 ve tam tıkanıklık göz önüne alınmıştır.

( 217)

### **2.3.7. Risk Değerlendirmesi**

Hepsinde ortak olarak en yaygın patoloji plak rüptürü olmasına karşın kararsız angina, NSTEMI ve STEMI'nün klinik gidişleri farklılık göstermektedir. Kararsız anginada hastane içi mortalite düşüktür ve 1 yıllık mortalitesi kronik stabil anginaya yakın olarak % 1.6 bulunmuştur.(22) Hastane içi mortalite STEMI'li hastalarda daha yüksek(%7/5), fakat 6. ayda mortalite oranları eşittir (98,99). Bu hastalar uzun dönem takiplerinde 4. yılda NSTEAKS'de ölüm oranının STE-AKS'lere göre 2 kata çıktığı gösterilmiştir (108). Bu fark NSTE AKS'li hastaların profilinin daha farklı, daha



yaşlı ve diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği gibi komorbid durumlara daha fazla sahip olması nedeniyle olabilir. Bu fark ayrıca koroner ve diğer periferik arter hastalıklarının yaygınlığına ve inflamasyona da bağlı olabilir (109,110). AKS tanısı konulan hastalarda tedavi seçenekleri ve farklı hastalara yaklaşıma rehber olması nedeniyle risk stratifikasyonu önem taşımaktadır. Bu hastalar, altta yatan aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyetinde ve de taşıdığı akut trombotik riskteki farklılıklar nedeniyle klinik tablosuna göre heterojenlik göstermektedirler. Her hastada uygun tedavinin seçimi için risk belirlemesi yapılmalıdır. NSTE-AKS hastalarında çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile yüksek riskli hasta özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır (tablo 5) (147).aşağıdaki klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda yapılmıştır (220).

NSTE-AKS ile yapılan çok sayıda klinik çalışmaların verileri ışığında başvuru anındaki klinik hikâye, EKG ve laboratuvar testleri değerlendirilerek GRACE (94,220), TIMI (221) ve PURSUIT (222) gibi çeşitli risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. ESC tarafından sadece basit risk skorlarının kullanışlı olacağı belirtilmiştir. GRACE, AKS'nin bütün spektrumlarını içeren ve uluslararası kayıtların temel alan Hastane içinde (126) ve taburculuk sonrası 6 ayda (8) olan ölümler açısından bağımsız prediktif güce sahip olma özelliği ile risk faktörleri türetilmiştir. Yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin seviyesi, başvuru sırasındaki Killip sınıfı, STdepresyonu varlığı, kardiyak belirteçler ve kardiyak arrest hesaplamaya dâhil edilmiştir (Tablo 6).

GRACE risk skoruna göre geliştirilen risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri tabloda gösterilmiştir (27) (tablo 6).

Grace risk skorları tüm AKS hastalarını içeren büyük ölçekli, uluslararası bir kayıt sistemindeki seçilmiş olmayan hasta popülasyonu temel alınarak geliştirilmiştir.

TIMI risk skoru ise klinik olayları tespit etmede doğruluğu daha az olmakla beraber, basit ve kullanışlı olması nedeniyle kabul görmektedir (tablo 8). (29)

**Tablo 5: AHA risk düzeyleri ve klinik özellikleri**

Özellik	Yüksek risk Aşağıdaki özelliklerden en az biri var	Intermediate risk Yüksek risk özellikleri yok aşağıdaki özelliklerden biri var	Düşük risk Yüksek ve intermediate risk özellikleri yok Aşağıdaki özelliklerden biri var
Hikaye	İskemik semptomların 48 saat içinde hızlanması	Daha önce MI, periferik yada serebrovasküler hastalık, CABG hiyayesi Aha önce aspirin kullanımı	
Ağrı özelliği	Devam eden istirahat ağrısı (>20 dk)	Düzelmiş >20 dk istirahat anginası Dil altı NTG ile veya istirahatle geçen >20 dk istirahat anginası Nokturnal angina Son iki haftada yeni başlayan ilerleyici klas III-IV angina	Angina sıklığı, şiddeti ve süresinde artış Düşük eforda başlayan angina 2 hafta ile 2 ay arasındaki süreden beri olan angina
Klinik bulgular	Kalp yetersizliği bulguları, hipotansiyon, bradikardi, taşikardi Yaş > 75	Yaş > 70	
EKG	İstirahat anginası ile birlikte > 0,5 mm ST segment değişikliği Yeni LBBB	T dalga değişiklikleri Patolojik Q dalgası Kalıcı < 1mm ST değişiklikleri (birçok lead grubunda)	Normal ya da değişmeyen EKG
Kardiyak belirteçler	Kardiyak TnT, Tnl veya CK-MB artışı TnT yada Tnl > 0,1 ng/ml	Hafif artmış kardiyak TnT, Tnl yada CK-MB 0,01<TnT<0,1 ng/ml	normal

**Tablo 6: GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan)**

<b>Faktörler</b>	<b>Puan düzeyi</b>
<b>Yaş</b> <40 40 - 49 50 - 59 60 - 69 70 - 79 ≥ 80	<b>0</b> <b>18</b> <b>36</b> <b>55</b> <b>73</b> <b>91</b>
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b> <80 80 - 89 100 - 119 120 - 139 140 - 159 160 - 199 >200	<b>63</b> <b>58</b> <b>47</b> <b>37</b> <b>26</b> <b>22</b> <b>0</b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b> 0 -0.39 0.4 -0.79 0.8 -1.19 1.2 -1.59 1.6 -1.99 1 - 3.99 >4	<b>2</b> <b>5</b> <b>8</b> <b>11</b> <b>14</b> <b>23</b> <b>31</b>
<b>Halp hızı</b> <70 70 - 89 90 - 109 110 - 149 150 - 199 >200	<b>0</b> <b>7</b> <b>13</b> <b>23</b> <b>36</b> <b>46</b>
<b>Killip sınıfı</b> Sınıf I Sınıf II Sınıf III Sınıf IV	<b>0</b> <b>21</b> <b>43</b> <b>64</b>
<b>Başvuruda kardiyak arrest</b>	<b>43</b>
<b>Kardiyak belirteç artışı</b>	<b>15</b>
<b>ST segment sapması</b>	<b>30</b>

**Tablo 7: GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri**

<b>Risk kategorisi</b>	<b>GRACE skoru</b>	<b>Hastane içi ölüm</b>
Düşük	≤ 108	<1
İntermediate	109- 140	1- 3
Yüksek	>140	>3
<b>Risk kategorisi</b>	<b>GRACE skoru</b>	<b>Taburculuk sonrası 6 ayda ölüm</b>
Düşük	≤ 88	<3
İntermediate	89- 118	3- 8
yüksek	>118	>8

### **ESC'nin tanı ve risk stratifikasyonu önerileri (2)**

• Tanı ve erken dönem risk stratifikasyonu; (1) Klinik hikaye, (2) EKG, (3) Biyokimyasal belirteçler (4) Ekokardiyografi (5) Risk skor sonuçları ışığında yapılmalıdır.

• İlk medikal temastan sonraki 10 dk içinde EKG çekilip değerlendirilmelidir. V3R, V7-9 kayıtları alınmalıdır. Şikâyetlerin tekrarlaması durumunda EKG tekrarlanmalıdır. Başvurudan sonraki 6 ve 24. saatlerde ve taburculuktan önce EKG çekilmelidir.

• Kardiyak belirteçler (TnT ve TnI) için hemen kan örneği alınmalı, sonuç 60 dk içinde çıkmalıdır. Test negatifse 6-12 saat içinde tekrarlanmalıdır.

• Başlangıç ve sonraki risk stratifikasyonu için risk skorları değerlendirilmelidir.

• Ayırıcı tanı için ekokardiyografi çekilmelidir.

• Ağrısı tekrarlamayan, EKG ve kardiyak belirteçleri normal olan hastalarda taburculuk öncesi indüklenebilir iskemi açısından stres testlerinden biri yapılabilir.

• Uzun dönem ölüm ve MI prediktörleri de risk stratifikasyonunda göz önünde bulundurulmalıdır.

• Klinik göstergeler: yaş, kalp hızı, kan basıncı, killip sınıfı, diabetes mellitus, önceki MI/KAH

• EKG bulguları: ST segment depresyonu

• Laboratuvar belirteçleri: troponinler, glomerul filtrasyon hızı (GFH), kreatinin klirensi, sistatin C, BNP, NT-proBNP, hsCRP

• Görüntüleme bulguları: düşük EF bulguları, ana koroner lezyonu, 3 damar hastalığı

- Risk skor sonuçları

**Tablo 8: TIMI risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri, Faktörler ve puan**

<b>TIMI risk skoru NSTEMI</b>	
<b>Faktörler</b>	<b>puan</b>
Yaş $\geq$ 65	1
KAH açısından $\geq$ 3 risk faktörü varlığı	1
Son 7 günde ASA kullanımı	1
Bilinen KAH ( $\geq$ %50 darlık)	1
Son 24 saatte $>$ 1 istirahat anginası	1
ST segment sapması	1
Kardiyak belirteçlerde artma	1
<b>TIMI risk skoru STEMI</b>	
<b>Faktörler</b>	<b>puan</b>
yaş	65 + 0 65- 74 + 2 74 +3
DM veya HTN veya Angina?	1
SBP $<$ 100 mmHg?	3
HR $>$ 100 bpm?	2
Killip Class II-IV?	2
kilo $<$ 67 kg (147.7 lbs)?	1
Anterior ST Elevasyonu veya LBBB?	1
Tedavi ye başlangıç süresi $>$ 4 saat?	1

(29)

### **2.3.7. Strateji Seçimi**

Genel terapötik yaklaşım hastanın sadece medikal tedavi mi alacağı yoksa ek olarak, koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon yapılacağına belirlenmesidir.

STEMİ hasta grubunda erken dönemde revaskularizasyon planlanmalıdır.

#### **2.3.7.1. Konservatif Strateji**

Aşağıdaki kriterlere uyan hastalarda erken invazif değerlendirme yapılmamalıdır (2). Bu hastalarda konservatif strateji benimsenmeli ve hastalarda ileri inceleme stabil KAH gibi olmalıdır (208). Taburculuk öncesi non- invazif stres testi uygundur.

- Göğüs ağrısının tekrarlamaması
- Kalp yetersizliği bulgularının olmaması
- EKG'de anormallik olmaması
- Troponin düzeyinde artış olmaması

#### **2.3.7.2. Acil İnvazif Strateji**

Aşağıdaki kriterlerin olduğu hastalarda acil invazif strateji uygulanmalıdır:

- Refrakter angina.
- Yoğun anti anginal tedaviye rağmen  $>2\text{mm}$  ST depresyonu veya derin simetrik T negatifliği ile ilişkili tekrarlayan angina.
- Hemodinamik instabilite ya da kalp yetersizliği bulguları.
- Hayatı tehdit eden aritmi.

Tüm tedavi seçeneklerine kateterizasyona köprü amacıyla GP IIb/IIIa inhibitörleri (tirofiban, eptifibatid) eklenmelidir (2).

#### **2.3.7.3. Erken İnvazif Strateji**

Çoğu hasta medikal tedaviden fayda görür ancak hala risk altında olduklarından erken anjiyografi planlanmalıdır. Zamanlama lokal durumlara bağlı olmakla beraber girişim ilk 72 saatte yapılmalıdır (2). Aşağıdaki kriterlere uyan hastalarda erken anjiyografi planlanmalıdır:

- Troponin artışı.
- Dinamik ST-T değişiklikleri ( $\geq 0,5\text{ mm}$ ).

- Diabetes mellitus.
- Bozulmuş böbrek fonksiyonları (GFH < 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>).
- EF < %40.
- Erken post MI angina.
- Son 6 ayda PKG öyküsü.
- Daha önce geçirilmiş CABG.
- Orta-yüksek Grace risk skoru.

## **2.4. Aortik stiffness**

### **2.4.1. Arteriyel Stiffness**

Biyofizikte elastisite teorisi bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği deformasyonla ilgilenir (219-221). Birim alana düşen kuvvete 'stress'denir. Meydana gelen deformasyonun orijinal haline oranına ise 'strain' adı verilir. Strain-stress ilişkisinin eğrisi elastik modulus olarak adlandırılır.

Bir cisim, kuvvet onu hareket ettirmeden uygulandığında oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa 'elastik'tir. Pek çok madde elastik bir katı ve viskoz sıvıya uyan özellikler gösterir. Bu maddelerde oluşan deformasyon stresin büyüklüğüne ve oranına göre değişir. Bu maddeler 'viskoelastik' olarak adlandırılır ve arter duvarı işte bu büyük sınıfa dahildir.

Arteriyel damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta (hacimde) meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki lineer olmadığı için, verilen basınçtaki eğrinin eğimi elastisite veya tam tersi stiffness'ı yansıtır. Elastisite ve stiffness her ikisi de kalitatif terimlerdir. Kantitatif karşılıkları 'kompliyans ve distensibilite' dir. Arteriyel stiffness damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir.

KVS deki büyük damarların fonksiyonları arteriyel stiffness, distensibilite ve kompliyansla değerlendirilebilir. Arteriyel stiffness, damar duvarının sertliği yada katılığı olup genişleme kabiliyetindeki azalmayı gösterir. Distensibilite arter duvarının gerilebilirliğini ifade eder, kompliyans ise arterin genişleyebilme yeteneğini gösterir. Bu üç terimde arter duvarının elastiklik özelliklerini gösterir (220) ve rutin pratikte hatalı olarak sıklıkla birbiri yerine kullanılır.

### 2.4.1. Arteriyel Stiffnessin Mekanizmaları

Arteriyel stiffness 3 farklı mekanizma ile artırılır.

- i) arter duvarındaki elastik yapının (elastik lifler) tahribatı
- ii) endotel / düz kas mekanizmasının bozulması
- iii) ortalama arteriyel basınç da artış

Elastik yapının tahribatı, arter pulsatilitesinin ve siklusların kümülatif etkisiyle olur ve yaşlanmaya bağlı stiffness artışındaki temel sebep bu mekanizmadır. İkinci mekanizma olan endotel/düz kas etkileşimi ise arteriyel sistemin stiffnessını dinamik olarak kontrol eder ve müköler (conduit) arterlerdeki arteriyel stiffnessin temel mekanizmasıdır.

Ortalama arteriyel basınç artışı ise pasif etki olarak bütün arteriyel sistemin stiffnessını artırır. Patolojik olarak arteriyel stiffness oluşumunda temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Mediadaki düz kas tabakasının, aşırı üretilmiş ve düzensiz dağılmış hyalinize kollajenle yer değiştirmesi ve elastik dokunun kaybı söz konusudur .

Damar duvarının yapısal iskeletini oluşturan ve stabilizasyonunu sağlayan temel unsurlar ekstraselüler matrix (ESM) bileşenleri olan kollajen ve elastin adlı iki proteindir (222).

Damarın esneklik ve sertliği bu proteinlerin yapım ve yıkımının dinamik olarak kontrol edilmesiyle düzenlenir.

Vasküler hücreler ve inflamatuvar hücreler (PMN ve makrofaj gibi) bu proteinleri yıkan kollajenazları (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteaz) üretirler. Bununla birlikte, inflamasyon gibi sitokin ve hücre elementlerinden zengin bir ortam bu kontrolü bozarak aşırı anormal kollajen üretimine ve elastinde bozulmaya sebep olur ( 223).

Stiff damarların histolojik incelemesinde, intima tabakası içinde sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, growth faktör (TGF)-B, artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler ve makrofajlar, düz kas hücresi infiltrasyonu, artmış kollajen, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır (224-226).

Kollajen ve elastin de bozulma yapan mediatörler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotelial disfonksiyon gelişimine sebep olur, buda artmış



düs kas tonusuna, damar endoteli hasarına yetersiz cevaba, akım aracılı dilatasyonda bozulmaya, anjiogenezisde azalmaya ve aterosklerotik plak gelişimine yol açar.

Anjiotensin-II (Ag-II) ve endotelin-1 gibi vazoaktif ajanlar ve tuz arteryel stiffnessde etkili olan diğer faktörlerdir. Ag-II, kollajen oluşumunu stimüle eder, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofini ve ESM remodellingini tetikler, oksidatif stresi artırır ve nitrikoksit üretimini deprese eder.

Diğer bir vazoaktif ajan olan endotelin-1 ise güçlü vazokonstrüktif etkiye sahiptir ve damarlarda fibrotik etki yapar.

Diyetle alınan tuz, çeşitli etkilerle arteryel stiffnessi artırır. Kollajen ve elastin üretimini stimüle eder, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, nitrik oksit üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon yapar.

Metabolik sendromlu ve diabetik hastalarda arteryel stifness artışının ortaya çıkması insülin resistansı ile arteryel stifness arasında pozitif bir ilişki varlığını düşündürmektedir. Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi, anjiotensin tip 1 reseptör ekspresyonunu ve lokal olarak renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAS) aktivasyonunu artırarak fibrozis ve hipertrofiye dolayısıyla da stiffness artışına yol açar (225- 227).

Aortik stiff anlatıldığı üzere birçok faktör yanında hemodinamik komponentlerinin de etkisi altındadır, bu nedenle periferik damarlardan çok santral damarlar etkilenir. Arteryal stiffness'ın artması kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucudur (229) Arteryal stiffness, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanısıra; renal hastalık, stroke, demans, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktusu gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (231). Son zamanlarda Safar ve ark. arteryalstiffness'in stressle ve istirahatte olan enerji tüketimine, yalnızca katkıda bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşlılarda ortostatik hipotansiyon ve daha fazla nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir (230).

Arteryal stifness in genetik ile yakından ilişkili olduğuda bilinmektedir. Arteryal stiffness ile protein ve hormonların yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir ve genetik polimorfizmin artmış arteryal stiffness ile birlikteliği şaşırtıcı değildir.

Son yıllarda Framingham kalp çalışması kapsamındaki geniş ölçekli genom çalışmasında, Destefano ve ark. artmış kronik arteryal nabız basıncının hafif-orta ölçüde kalıtsallığa sahip olduğunu bildirmişlerdir (232).

Genlerin nabız basıncına olan katkısını gündeme getirmişlerdir. Bu genlerle ilgili birkaç bölge tespit edilmiştir. Bunlar 15. kromozomun 122 cM bölgesi, 8. kromozomun 164 cM bölgesi (aldosentaz genine yakın) ve 7. kromozomun 70 cM bölgesi gibi alanlardır.

İlginç olarak, nabız basıncı için birkaç farklı bağlantı; insulin growth faktor (insulin-like growth faktor, insulin-like growth faktor binding protein 1-3, growth hormon ve growth hormon multipl komponentlerini kodlayan bölgeler gözlemlenebilir. Gen analizinde arterial stiffness'ın ölçülmesi için çift bölge tanımlanmıştır. Örneğin; değişik vasküler stiffness modelleri IGF-1, fibrillin-1, kollajen 1a1, endotelin A ve B reseptör, anjiyotensin tip 1 reseptör ya da anjiyotensin-dönüştürücü enzim polimorfik genleri ile ilişkilidir (232- 233).

Ancak, bu çalışmalar, görece küçük çalışma grupları nedeniyle, gerçek popülasyona genellenemez.

#### **2.4.2. Koroner arter fizyolojisi ile arteriyel stiffnessin ilişkisi.**

Büyük arter sertliği ile ateroskleroz arasında kompleks olmakla beraber açık bir ilişki vardır. Arteriyel sertleşme ve ateroskleroz genelde beraber bulunur ve bazı çalışmalar aterosklerotik yük ile aort sertliği arasında korelasyon tanımlamıştır. Hepsinin ötesinde arter sertliği ilerideki kardiyovasküler ve koroner olaylar hakkında yol göstericidir. Arter sertliği ve ateroskleroz her ne kadar ikisi de ortak risk faktörlerini ( hipertansiyon, sigara gibi ) paylaşıyorlar da patolojik ve klinik olarak ateroskleroz ve arteriyosklerozu farklı başlıklar altında değerlendirmek gerekir. Büyük arterlerin sertliği kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna farklı mekanizmalarla katkıda bulunur (234-235).

Aort stiff hale geldikçe, tamponlama mekanizmasının azalmasına ve periferden yansıyan basınç dalgalarının daha hızlı dönmesi sonucu sistolik basıncın artmasına bağlı olarak nabız basıncı yükselir. Bu sistolik basınç artışı sol ventrikül hipertrofisini tetikler ve ventriküler sertleşme diyastolik disfonksiyon ve kalp yetersizliğine sebep olur (236). Eşlik eden diyastolik basınç düşüşü, koroner kan akımını azaltır, durumu iyice kötüleştirir ve iskemiye yol açar. Artmış nabız basıncı karotis gibi diğer arterlere de iletilir, duvar stresini azaltmak için remodelling başlar ve intima-media kalınlığı artmaya başlar. Arter sertleşmesi aynı zamanda arteriyel

duvardaki dairesel stresi ve elastik liflerin yorgunluk kırılmasını arttırır, damarın iyice sertleşmesine ve bir kısır döngüye sebep olur.

Endotel, damar yatağını döşeyen tek sıralı hücre tabakasıdır. Kardiyovasküler homeostazda önemli rol oynar. Bu hücreler NO ve endotelin-1'i de içeren bir takım vazodilatör maddeler salgırlar. Potent bir vazodilatör olmasının yanısıra NO'in önemli anti-aterosklerotik etkileri vardır, trombosit kumelenmesinin, adezyon molekül ekspresyonunun ve düz kas hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi bunlardan bazılarıdır. Bir takım farmakolojik ve kimyasal uyarıların NO üretimini düzenlemesine rağmen shear stress *invivo* olarak en önemli fizyolojik uyarandır. Arterler stiff hale geldikçe ortalama shear stress artabilir fakat shear stress oranı düşer böylece endotelial NO üretimi azalır, ateroskleroz oluşumunda bir başlangıç anahtarıdır. Gerçekte karotislerdeki aterosklerotik plaklarının belirgin olarak düşük shear stress oranı olan bölgelerde yerleştiği bilinmektedir (236). NO'in biyoyararlanımının azaldığı endotel disfonksiyonu da KAH ve hipertansiyonu olanlarda, kardiyovasküler ve koroner olaylar için öngörücüdür (237). Azalmış NO üretimi, arteriyel sertliğin ilerlemesine katkıda bulunur. NO sentez blokajının lokal arteriyel stiffness'ta artışa yol açtığı gösterilmiş ve bu da *in vivo* olarak endotelial NO'in arteriyel stiffness regulasyonundaki rolü hipotezini desteklemiştir (238).

Ateroskleroz, giderek inflamatuvar bir durum olarak algılanmaktadır. Gerçekte akut faz reaktanı olan CRP seviyelerinin, KAH olan ve komorbid başka bir hastalığı olmayan bireylerde gelecekteki kardiyovasküler olay riskini öngördüğü bilinmektedir (239). Yakın zamanda aşırı aterosklerotik hastalığı veya geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olmayan bireylerde CRP ile büyük arter sertliği arasında ilişki gösterilmiştir (240-241).

İlginç olarak deneysel veya hastalığa sekonder akut sistemik inflamasyonlar geri dönüşümlü aortik sertliğe yol açmaktadır (240-242). Tüm bunlar inflamasyonun muhtemelen endotel disfonksiyonuna sekonder arteriyel sertleşmede rolü olduğunu göstermektedir.

### **2.4.3. Arteriyel Stiffnessin Temel Prensipleri**

Normal bir arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik nabız dalgası oluşur ve periferden yansıyarak (reflected wave) diyastolde geri dönerek sekonder fluktuasyonlar oluşturur. Bu

sayede diyastol esnasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner perfüzyon desteklenmiş olur. Arteriyel stiffness arttığı zaman arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar (236). Bu ise nabız dalgasının periferde daha hızlı ulaşmasına ve daha erken yansımaya yol açar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar, bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla superimpose olurlar ve sistolik basınç artar, öte yandan diastolik fluktuasyonların azalması nedeni ile kan basıncında diastolde keskin bir düşüş olur. Sonuç itibariyle, arteriyel stifnes artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artışına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteriyel basıncın artmasına sebep olur. Buda koroner perfuzyonun bozulmasına yol açar.

#### **2.4.4. İskemik Kalp Hastalığı için Risk Faktörü Olarak Arteriyel Stiffness**

Nabız basıncı ile KAH arasındaki kuvvetli ilişkiler arter sertliğinin KAH'nda risk faktörü olabileceğini düşündüren ilk kanıt olarak kabul edilir (231).

Fransız hipertansiyon çalışması büyük arter sertliği ile (nabız dalga hızı ) koroner sonuçlar arasındaki ilişkiyi ilk gösteren çalışmadır. Nabız dalga hızında içeren arteriyel stiffness indeksleri anjiyografik olarak KAH olanlarda , olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (235-236). Diğer bazı çalışmalar da arter sertliği ile KAH ciddiyeti arasında pozitif korelasyon göstermişlerdir. Büyük arter sertliği koroner aterosklerozun bir işareti ya da sebebi olabilir veya koroner aterosklerozdan tamamen bağımsız olarak koroner iskeminin oluşmasında rol oynayabilir. İlk olasılığa göre koronerlerdeki ve aortadaki ateroskleroz paralel olarak gelişebilir ve büyük arter sertliği her iki bölgedeki ateroskleroz için basit bir ölçüm olarak ele alınabilir (237). Başka bir açıdan bakıldığında büyük arter sertliğinin kalıtsal olabileceği gösterilmiş (238) ve arter yapısını düzenleyen bir takım genlerle arter sertliği ilişkilendirilmiştir (238-241). Stiff büyük arterlere sahip olan bireylerin artmış nabız basıncına sahip olduğu ve bunun da aterosklerozu arttıracak hemodinamik profile sebep olabileceği beklenir.

İster büyük arter sertliği koroner aterosklerozun bir işareti ister sebebi olsun bunlardan tamamen bağımsız olarak arter sertliğinin miyokardiyal kan akımı ile ihtiyacı arasındaki dengeye zararlı etkisinin olacağı beklenir. Büyük arter stissness'ına bağlı olarak artmış nabız basıncı, koroner sonuçları artmış sistolik basınç ve art yük üzerinden de etkilemektedir (236). Kronik art yük artışı sol ventrikül

hipertrofisine ve azalmış kapiller/miyosit oranına sebep olmaktadır (237-238). Koroner perfuzyon ayrıca diyastolik basınç azalmasına sekonder olarak da azalmaktadır.

#### **2.4.5. Arteriyel stiffness ölçüm metodları**

Arteriyel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan beri nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre invaziv olarak yapılmıştır. Daha sonra, ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri teknolojik gelişmeler sayesinde çeşitli noninvaziv yöntemler ortaya çıkmıştır. Yapılan kapsamlı araştırmalar sonrası bu yeni yöntemlerin geçerliliği, ispatlandıktan ve artmış arteriyel stiffnessin önemi anlaşıldıktan sonra kullanımları daha yaygınlaşmıştır. Önceleri sadece araştırma amaçlı invaziv yöntemler kullanılırken, non-invaziv cihazlar sayesinde rutin muayene esnasında da arteriyel stiffness değerlendirilmesi'nin önü açılmıştır. Arteriyel stiffness analizi klinik olarak birbirini tamamlayan iki farklı yöntemi içerir.

##### **a) Arteriyel stiffness saptanması**

1. Bölgesel stiffnes
2. Lokal stiffness
3. Sistemik stiffness

##### **b) Dalga refleksiyon (yansıyan nabız dalgası) analizi**

Sistemik arteriyel stiffness sadece dolaşım modellerinden tahmin edilebilir, bunun tersine bölgesel ve lokal arteriyel stiffness arteriyel sistem boyunca farklı yerlerde direkt ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Dalga refleksiyonu analizi ise periferik bir arterden (genellikle radyal arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içerir. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, distansiyon, doppler vb.) ölçen çok sayıda non-invaziv cihaz kullanılmaktadır.

**Tablo 9:** Arteriyel elastisite indeksleri

Nabız Dalga Hızı	Arteriyel segment boyunca yayılan nabzın hızı Uzaklık/zaman farkı(cm/sn)
Arteriyel Distensibilite	Basınç artışıındaki relatif çap değişimi Çap farkı/basınç farkı*çap
Arteriyel Komplians	Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi Çap farkı/basınç farkı
Elastik Modulus	Duvar materyalinin dahili elastik özellikleri Basınç farkı*hacim/hacim farkı*duvar kalınlığı
Aortic stiffness index $\beta$	$\ln (SBP/DBP) / \text{strain}$ In: doğal bir logaritma

#### **2.4.5.1 Arterial Stiffnessin Bölgesel Değerlendirilmesi**

Bölgesel arteriyel stiffness saptanmasında en sık olarak aorta kullanılır, çünkü iki sebepten dolayı ilgilenilen major damardır: torasik ve abdominal aorta arteriyel tamponlama fonksiyonuna en büyük katkıyı yapar ve aortik pulse wave velocity (PWV) çok çeşitli populasyonlarda sonuçların bağımsız prediktörüdür (242). Bununla birlikte, bütün arteriyel alanlar değerlendirmede kullanılabilir. Bölgesel stiffness için kullanılan metod "Pulse wave velocity" ölçümüdür

##### **2.4.5.1.1 Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity-PWV)**

PWV arteriyel stiffnessin değerlendirilmesinde kullanılan en basit, güvenilir, tekrarlanabilirliği yüksek ve arteriyel stiffness için gold standart olan noninvaziv bir yöntemdir. Karotis-femoral PWV'nin ölçümü direkt bir ölçüm olup model olarak propagative (yayımcı) modele uymaktadır. Karotis –femoral PWV'nin epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir.

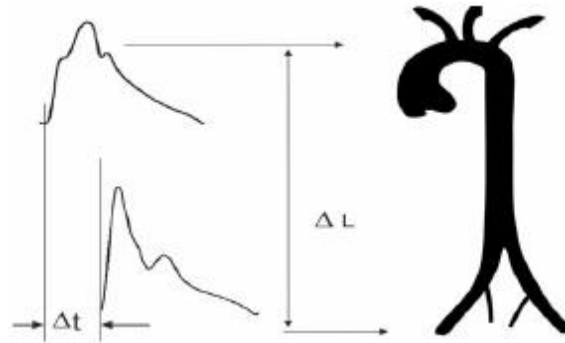
Buna karşın brakial veya femoro-tibial PWV'nin son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda bağımsız bir prediktör değeri bulunamamıştır (43). Karotis-

femoral PWV ölçülürken genellikle sağ common karotis arteri ve sağ femoral arter kullanılır. Basınç, doppler ya da farklı dalgalar kullanılabilir (44,45).

Dalgalar arasındaki mesafe (D) yüzeyel alana uyarlanmış olup kayıt alınan noktalar arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanır. Böylece  $PWV = D(\text{metre}) / t(\text{saniye})$  olarak hesaplanır. Yüzeyel mesafe ölçümünün oldukça dikkatli yapılması gerekmektedir. Çünkü ölçümdeki küçük hatalar PWV ölçümünde büyük değişikliklere yol açar. Mesafenin kısa ölçülmesi geçiş zamanının kısa olarak değerlendirilmesine yol açar. Ölçümde hata payını en aza indirebilmek için araştırmacıların bu konuda birkaç önerisi vardır:

- 1) Karotis ve femoral ölçüm yapılan noktalar arasındaki mesafenin toplam ölçümü
- 2) Karotisteki kayıt noktası ile sternal çukur arasındaki mesafenin hesaplanıp bunun toplam mesafeden çıkarılması
- 3) Karotis sternal çukur arasındaki mesafenin sternal çukur femoral kayıt noktası arasındaki mesafeden çıkarılması (45)

Bazı kısıtlamaların vurgulanmasında fayda vardır. Femoral arter kayıtlarının metabolik sendrom, obez, diyabetik ve periferik arter hastalığı olanlarda doğru olarak ölçümü zordur. Abdominal obezitesi olan erkeklerde ve özellikle kalça yapısı büyük olan kadınlarda karotis-femoral arasındaki mesafenin doğru olarak ölçümünde zorluklar vardır.



**Şekil 6:** PWV'nin hesaplanması.  $\Delta t$  (sn),  $\Delta L$ (m)

#### **2.4.5.1.2. Santral ve periferik nabız basınçları**

Brakial arterden ölçülen ve periferik basınçları gösteren sistolik nabız basınçlarıyla karotis arterden ölçülen ve santral basıncı gösteren basınçların birbirleriyle karıştırılmaması gerekmektedir. Periferik arterlerde refleksiyon noktaları

santral arterlerden daha yakındır ve refleksiyon dalgaları periferel arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Amplifikasyon fenomenine göre basınç dalgasının amplitüdü periferel arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Bu yüzden genç hastalarda brakial arterler yoluyla ölçülen sistolik ve nabız basınçları santral basınçları daha yüksek gösterir (243).

#### **2.4.5.1.3. Sistolik ve Diyastolik çaplar ile aortik elastikiyet parametrelerinin ölçümü.**

Bu yöntemle ölçüm yapılırken noninvaziv olarak tespit edilen iki önemli değişken dikkate alınır; kanın sistolde aortaya iletilmesi ile aort volümünde meydana gelen değişiklik ve ikinci olarak bu volüm değişikliğinin oluşturduğu basınç değişikliği. Bu ölçümler yapılırken eş zamanlı ölçülen sistolik ve diyastolik basıncın yanında MR, CT yada Ekokardiyografi ile ölçülebilen aortun sistolik ve diyastolik çapları gereklidir. Aort elastik parametreleri aort fonksiyonunun göstergeleri olarak kabul edilir. Her hasta için aort sistolik (AoS) ve diyastolik (AoD) indeksleri sistolik ve diyastolik aort çaplarının vücut kitle indeksine bölümü ile elde edilebilir. Bu indeksler kullanılarak aortun elastik özellikleri olarak aşağıdaki parametreler hesaplanabilir.

**Nabız basıncı (mmHg) = sistolik kan basıncı - diyastolik kan basıncı**

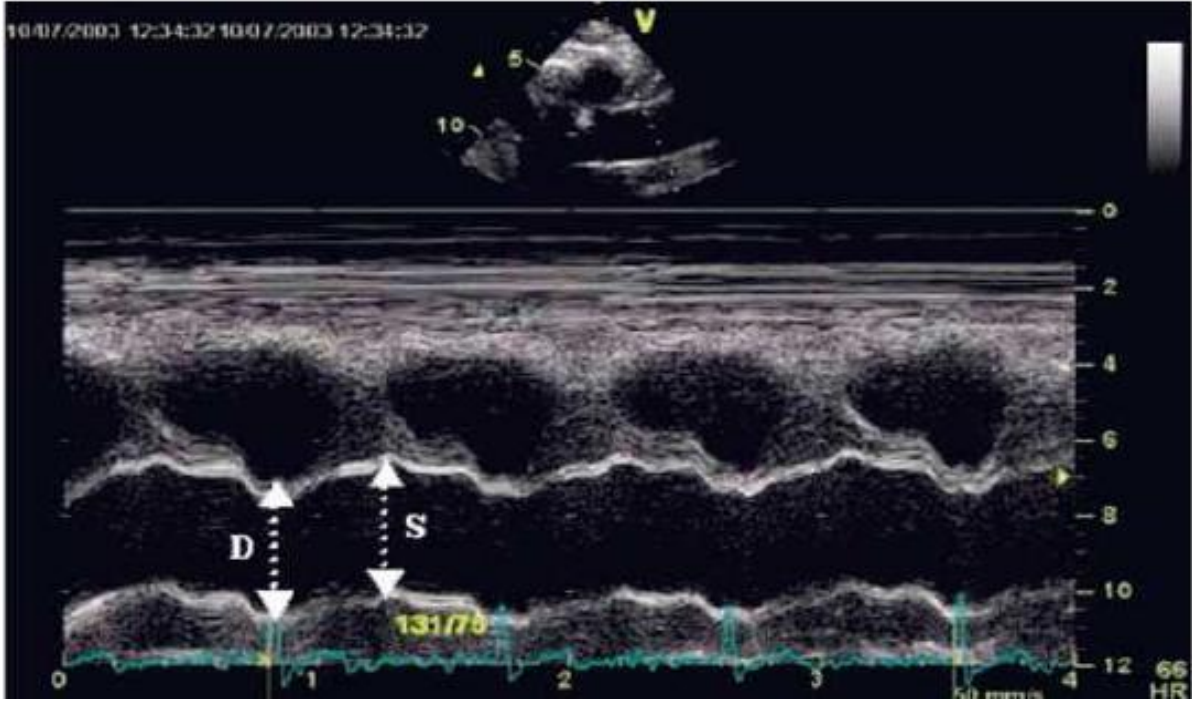
**Aortik strain (%) = 100. (AoS - AoD) / AoD**

**Distensibilite (cm<sup>2</sup>.dyn<sup>-1</sup>.10<sup>-3</sup>) = 2. (AoS - AoD) / nabız basıncı. AoD**

**Aortic stiffness index  $\beta$  = ln (SBP/DBP) / strain (ln: doğal bir logaritma)**

Stefanidis ve arkadaşları aortik stifnes indeks  $\beta$ ' nın (ASD  $\beta$ ) yüksek doğruluk oranıyla invaziv metodlara benzer sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Tüm noninvaziv kardiyak görüntüleme yöntemleri (Ekokardiyografi, CT, MR) aortun farklı seviyelerinden çapraz kesitler alabilir. Bununla birlikte bu metodlardan hangisinin ön planda tercih edilmesi gerektiğiyle ilgili bilgi mevcut değildir.





**Şekil 7:**Asendan aortanın sistolik ve diyastolik çaplarını ölçümü

## **2. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **3.1. Hasta Seçimi**

Çalışmaya mart 2012-Ekim 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Departmanı'na göğüs ağrısı ile başvuran ve klinik, elektrokardiyografik (EKG), laboratuvar ve görüntüleme metodları ile incelemeler sonucunda ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom ve ST elevasyonlu akut koroner sendrom tanısı alan ve Kardiyoloji Koroner Yoğun Bakım ünitesi'nde takip edilen 120 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 5 tanesinde anjiyografi sonrası aterosklerotik lezyon izlenmemesi, 6 tanesi anjiyografiyi kabul etmemeleri ve diğer 5 tanesin'de, yeterli ekokardiyografi görüntüleri elde edilememesi nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Akut koroner sendromun heterojen dağılım gösteren kliniğine uygun olarak, hastalar kararsız angina, ST elevasyonsuz Mİ ve ST elevasyonlu Mİ olarak gruplara ayrıldı. Hastalar akut koroner sendrom tanısı aldığı an akut iskemi, EKG ve klinik şikayetleri düzeldikten sonra hastalara transtorasik ekokardiyografi görüntülemesi yapıldı ve gerekli parametreler kaydedildi.

Ciddi ventriküler aritmi, miyokardit, perikardit, pulmoner emboli, ağır kalp yetersizliği veya kardiyojenik şok, protez kapak, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, iskelet-kas sistemi hastalığı ve malignite daha önceki PKG yada CABG öyküsü, düzenli medikal tedavi alması, ciddi hipertansiyon ve aşikar DM olması, ileri aort kapak darlığı ve asendan aort anevrizması çalışmada dışlama kriteri olarak kullanıldı. Ayrıca kardiyoversiyon ve travmaya maruz kalan hastalarla, takip sırasında koroner anjiyografi düşünülmeyen hastalar da çalışmaya alınmadı.

### **3.2. Hastaların Risk Sınıfının Belirlenmesi**

Akut koroner sendromların klinik prezentasyonu ile aortik elastikiyet parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla öncelikle hastalar USAP (n=19), NSTEMİ (n=37) ve STEMİ (n=48) gruplarına ayrıldı.

Klinik risk faktörlerini değerlendirmek için tüm hastalar ST elevasyonu olan (n=48) ve ST elevasyonu olmayan AKS (n=56) hastaları olarak ikiye ayrıldı. ST

elevasyonu olmayan hastalardaki (NSTEMİ ve USAP) klinik risk değerlendirmesi GRACE risk skorlamasına göre yapılırken, STEMI hastalarında ise TIMI risk skorlaması kullanıldı.

ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu hastalar, Grace risk skoru 108 ve küçük olan hastalar, düşük, 108-140 arası olanlar, orta, 140 ve daha yüksek olan hastalar, yüksek risk grubu olarak kaydedildi.

STEMI hastaları ise STEMI TIMI risk skoru 4'ten küçük olanlar düşük ve 4' ten büyük olanlar yüksek risk grubu olarak kaydedildi.

### **3.3. Koroner arter hastalığı, yaygınlığı ve ciddiyetinin değerlendirilmesi**

#### **3.3.1. Koroner Anjiyografi**

Selektif koroner anjiyografi, femoral artere Seldinger yöntemiyle lokal anestezi altında uygulanarak, Judkins tekniği ile yapıldı. Anjiyografik olarak darlıkların değerlendirmesi deneyimli ve çalışmaya kör iki kardiyolog tarafından görsel olarak yapıldı. Yorumlamadaki karar ayrılığı fikir birliği sağlanarak çözüldü. Hastaların koroner anjiyografi sırasında kaydedilen sine filmleri en az iki kardiyolog ve bir kardiyovasküler cerrahın bulunduğu ortak toplantıda incelendi ve sol ana koroner arter (LMCA), sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (CX) ve sağ koroner arter (RCA) gövdesindeki ve de bu arterlerin yan dallarındaki darlıklar % olarak belirlendi. Anjiyografik olarak % 70 ve üzerindeki darlıklar obstrüktif (ciddi) KAH olarak değerlendirildi.

#### **3.3.2. Syntax Skorlaması**

Koroner arter hastalığı, yaygınlığı ve ciddiyeti Syntax skorlamasıyla değerlendirildi. Anjiyografi kayıtları incelenerek standart puanlama yapıldı (tablo 3-4) Syntax skoru anjiyografi kayıtları değerlendirilerek iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. Syntax skoru 22 ve küçük olanlar düşük riskli 22-33 olanlar orta riskli ve 33 ve büyük olanlar yüksek riskli olarak değerlendirildi. (217)

#### **3.3.3. Gensini Skorlaması**

Koroner arter hastalığı, yaygınlığı ve ciddiyeti Gensini skorlamasıyla değerlendirildi. Gensini skorlaması damar darlık yüzdesi için belirlenen Gensini ciddiyet katsayısının (darlıklar 25%, 50%, 75%, 90%, 99% ve tam tıkanıklık; Gensini

puanları sırasıyla (1, 2, 4, 8, 16 ve 32) darlığın bulunduğu damar bölgesinin beslediği miyokard sahasının fonksiyonel önemine göre belirlenen katsayı ile çarpımı sonucunda elde edildi.

Buna göre, sol ana koroner arter 5, proksimal sol inen arter (SİA) 2.5, proksimal sirkumfleks arter 2.5, SİA orta segment 1.5, sağ koroner arter, distal SİA, posterolateral arter, obtus marjinal arter 1; diğerleri 0.5 ile çarpıldı (251).

### **3.4. Kan Basıncı Ölçümleri**

Tüm hastalar için ekokardiyografik inceleme ile eşzamanlı civalı sfigmomanometre ile 15 dakikalık istirahatın ardından, yatar pozisyonda kan basıncı ölçümleri yapıldı. Korotkoff faz b2 ve V sistolik ve diyastolik basınçları belirlemek için kullanıldı. üç ölçümün ortalaması klinik kan basıncı olarak not edildi. Ekokardiyografi işlemi öncesi ve sonrası ölçümler alındı.

### **3.5. Aortik elastikiyet parametrelerinin ölçümü**

Tüm hastaların M- mod ve 2-D imajlar ve spektral ve renkli akım Doppler kayıtları, değişik frekansda düzenlenen (2,5–3,5 MHz) transduserle GE Vingmed Vivid 7 pro ekokardiyografi cihazı kullanılarak alındı. Rutin ekokardiyografi incelemesi sonrası hastalar hafif sırtüstü yatar pozisyona getirilip 2-D kılavuzluğunda M Mod ile asendan aort kayıtları alındı. Bu M mod asendan aorta kayıtları aort kapağın 3 cm kadar üzerinden yapıldı (6) (Şekil8).

Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı (Şekil 8). Aortun sistolik çapı (AoS), aort kapağı tam açık konumda iken alındı. Aortun diyastolik çapı ise (AoD) EKG kayıtlarında QRS'in tepe noktası ile eş zamanlı alındı. Arka arkaya 5 atımda ölçüm yapıldı ve ortalama alındı.

Aortun sistol ve diastol sırasında çaplarının ölçümü. Bu parametrelere ek olarak, tüm hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ve interventrikuler septum kalınlığı, sol atriyum gibi ekokardiyografik parametreler ölçüldü.

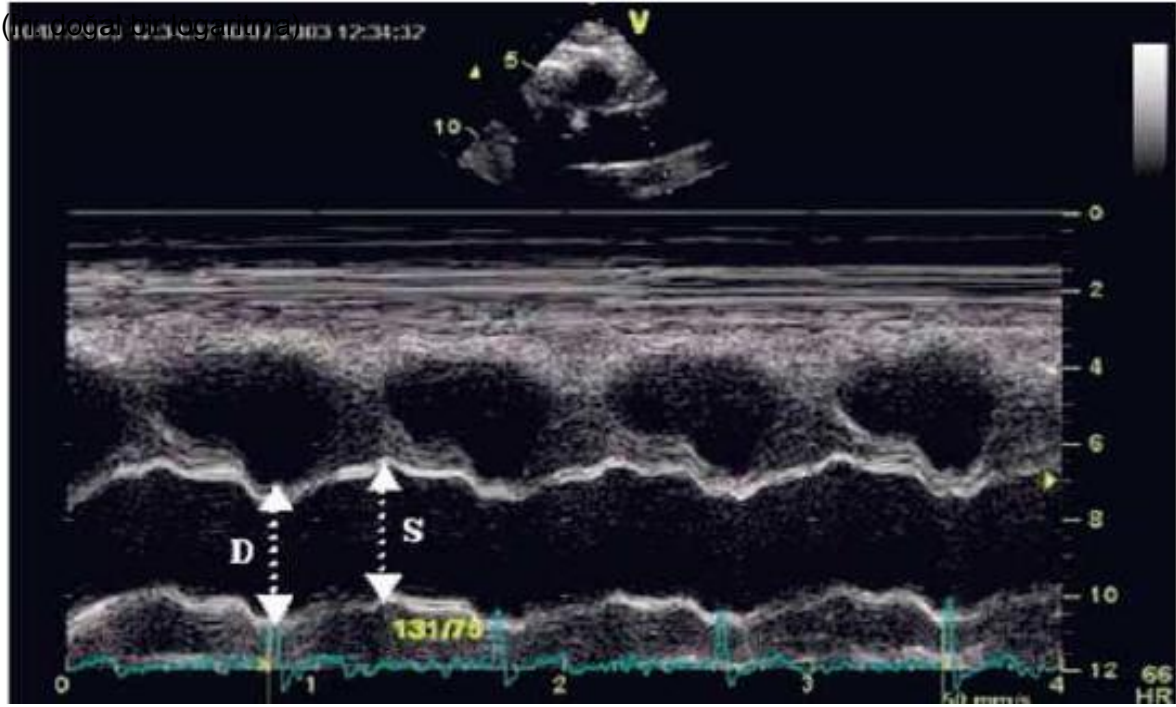
Aort elastik parametreleri aort fonksiyonunun göstergeleri olarak kabul edildi. Her hasta için aort sistolik (AoS) ve diyastolik (AoD) indeksleri sistolik ve diyastolik aort çaplarının vücut kitle indeksine bölümü ile elde edildi. Bu indeksler kullanılarak aortun elastik özellikleri olarak aşağıdaki parametreler hesaplandı:

**Nabız basıncı (mmHg) = sistolik kan basıncı - diyastolik kan basıncı**

**Aortik strain (%) = 100 . (AoS - AoD) / AoD**

**Distensibilite (cm<sup>2</sup>.dyn<sup>-1</sup>.10<sup>-3</sup>) = 2. (AoS - AoD) / nabız basıncı . AoD**

**Aortic Stiffness index (β) = ln (SBP/DBP) / strain**



**Şekil 8:** Görüntüler paresternal uzun aksan Asendan aortanın 3 cm distalinden elde edildi

### 3.6. Biokimyasal Belirteçlerin Ölçümü

cTn-I değeri 50 µlt serum kullanılarak invitro IMMULITE Analyser cihazında IMMULITE® DPC® UK kitiyle kantitatif olarak ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak elde edildi.

Kitin özelliği nedeniyle cTn-I'nın 0.2 ng/ml'nin altındaki değerleri kantitatif olarak ölçülemediğinden cTn-I negatif kabul edildi. cTn-I'nın 0.2 ng/ml'den büyük olması halinde değerler kantitatif olarak ölçüldü.

### **3.7. İstatistik Analiz**

İstatistiki inceleme SPSS v. 15.0 software for Windows (SPSS Inc. Chicago, İllinois,USA) veri tabanı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, Sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi. Gruplar arası yapılan değerlendirmede nominal dağılıma uyan verilerde parametrik varyasyon analizi, takiben Tukey HSD, Student T, Man-Witney U testi kullanıldı.

Nominal dağılıma uymayan verilerde Kruskal Wallis varyans analizi, takiben Bonferroni düzeltilmeli Mann-Witney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi, varyans analizi ve Kruskal Wallis varyans analizinde  $p < 0,05$ , Bonferroni düzeltilmeli Mann-Witney U testinde  $p < 0,017$  olarak kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya kliniğimize akut koroner sendrom tanısı ile kabul edilen toplam 120 AKS hastası alındı. Hastaların 5 tanesi anjiyografi sonrası, ateroskleroz bulgusu tespit edilmeyerek, 6 tanesi ekokardiyografi görüntü kalitesinin yetersizliği ve diğer 5 tanesi de anjiyografi yaptırmak istememeleri nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Akut koroner sendromların klinik prezantasyonu ile aortik elastikiyet parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla öncelikle hastalar USAP (n=19), NSTEMİ (n=37) ve STEMI (n=48) gruplarına ayrıldı.

Hastaların aortik elastikiyet parametreleri ve prognozunu etkileyebilecek klinik ve demografik özellikleri karşılaştırıldı. USAP ve NSTEMİ grupları arasında yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikler açısından fark yoktu ( $p>0,05$ ). Diğer 2 gruba karşılaştırıldığında STEMI hastaları daha gençti ( $p<0,05$ ). STEMI hastalarında daha az hipertansiyon ve daha fazla sigara içiciliği vardı ( $p<0,05$ ). STEMI hastalarında ejeksiyon fraksiyonu ve HbA1c seviyesi daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Diğer parametreler arasında, anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:** USAP, NSTEMİ ve STEMI hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Temel karakteristikler	USAP (n:19)	NSTEMİ (n:37)	STEMİ (n:48)	p
Yaş (ortalama $\pm$ SD)	58 $\pm$ 5,7	59 $\pm$ 7,7	53 $\pm$ 8,4 $\neq \uparrow$	<b>&lt;0,05</b>
Cinsiyet, E/K	15/4 (%78,9)	27/10 (%73)	43/5 (%89,9)	>0,05
Diabetes mellitus	4 (%21,1)	9 (%24,3)	4 (%8,3)	>0,05
Hipertansiyon	10 (%52,6)	20 (%54,1)	10 (%20,8) $\neq \uparrow$	<b>&lt;0,05</b>
Hiperlipidemi	1 (%5,3)	5 (%13,5)	2 (%4,2)	>0,05
Sigara	11 (%57,9)	13 (%35,1)	33 (%68,8) $\neq \uparrow$	<b>&lt;0,05</b>
Heredite	1 (%5,3)	5 (%13,5)	10 (%20,8)	>0,05
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	59,7 $\pm$ 7,1	54,5 $\pm$ 5,6	48,9 $\pm$ 5,2 $\neq \uparrow$	<b>&lt;0,05</b>
LDL (mg/dl)	119,2 $\pm$ 35	106,8 $\pm$ 27	118,3 $\pm$ 39	>0,05
Trigliserit (mg/dl)	156,3 $\pm$ 51	134,1 $\pm$ 62	148,5 $\pm$ 80	>0,05
HDL (mg/dl)	43,2 $\pm$ 10	38 $\pm$ 8,4	38,1 $\pm$ 7,1	>0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,88 $\pm$ 0,18	0,99 $\pm$ 0,25	0,91 $\pm$ 0,25	>0,05
AKŞ (mg/dl)	117 $\pm$ 58	124 $\pm$ 44	117 $\pm$ 59	>0,05
HbA1c (%)	6,6 $\pm$ 1,7	6,6 $\pm$ 1,4	6,1 $\pm$ 1,2 $\uparrow$	<b>&lt;0,05</b>
BMI kg/m <sup>2</sup>	27,6 $\pm$ 4,4	27,4 $\pm$ 3,2	26,4 $\pm$ 3,0	>0,05

Veriler $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. AKŞ: Açlık kan şekeri. BMI :vücut kitle indeksi kg/m<sup>2</sup>

¥: USAP grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ), ¶: NSTEMİ grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ),π:STEMİ grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ).

USAP, NSTEMİ ve STEMİ hastaları aralarında aortun elastikiyet parametreleri (aortik strain, aortik distensibilite ve stiffness indeksi) açısından değerlendirildiğinde; NSTEMİ grubunda USAP ve STEMİ grubuna göre aortik strain ve aortik distensibilitede anlamlı azalma, aortik stiffness indeksinde ise anlamlı artış olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Bunun yanında, NSTEMİ grubunda, USAP ve STEMİ grubuna göre çap değişimi oranı daha düşük, aortik diyastolik çap daha büyük olarak bulundu ( $p<0,05$ ).

STEMİ grubunda ise USAP grubuna göre aortik strain ve aortik distensibilite anlamlı derecede daha az, aortik stiffness indeksi de daha fazla idi ( $p<0,05$ ). STEMİ grubunda, USAP grubuna göre çap değişimi oranı daha az, aortik diyastolik çap daha fazla olarak saptandı ( $p<0,05$ ). (Tablo 11) (Şekil 9 )

**Tablo 11:** USAP, NSTEMİ ve STEMİ hastalarının kan basıncı ve aortik elastisite özelliklerinin karşılaştırılması

	USAP (n:19)	NSTEMİ (n:37)	STEMİ (n:48)	p
Aortik sistolik çap (cm)	3,42±0, 23	3,50±2,2	3,45±0,24	>0,05
Aortik diyastolik çap (cm)	3,18± 0,26	3,36±0,24¥ π	3,27±0,27¥	<0,05
Çap değişimi (cm)	0,24±0,11	0,14±0,07 ¥ π	0,18± 0,1¥	<0,05
Sistolik kan basıncı ( mmHg)	127±11	125±15	125±10	>0,05
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	76,8±8,3	75,6±7,5	76±7,1	>0,05
Nabız basıncı (mmHg)	51 ±9	49±12	46±8	>0,05
Aortik strain (%)	7,1 ± 3,7	3,9 ± 3 ¥ π	5,6 ± 3,7 ¥	<0,05
Aortik distensibilite ( $\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$ )	3,1 ± 1,8	1,6 ± 1,4 ¥ π	2,5 ± 1,9 ¥	<0,05
Aortik stiffness indeksi	9 ± 0,8	14± 0,7 ¥ π	12±0,5 ¥	<0,05

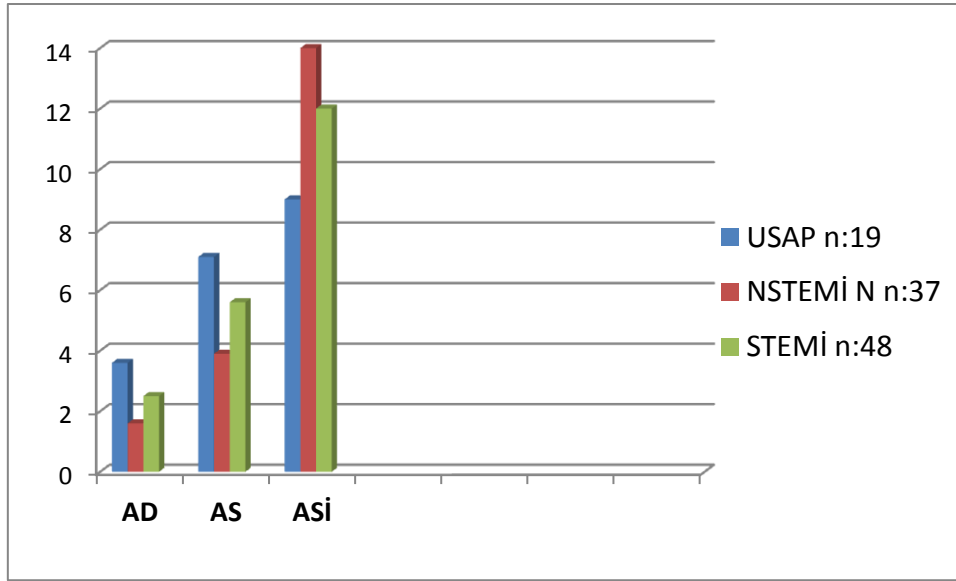
Veriler±standart sapma şeklinde verilmiştir.

¥: USAP grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ),

¶: NSTEMİ grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ),

π:STEMİ grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ).





**Şekil 9:** USAP, NSTEMİ VE STEMİ grupları ile Aortik elastikiyet parametrelerinin karşılaştırılması. (AD: Aortik distensibilite, AS: Aortik strain ASI: Aortik stiffness indeks)

USAP, NSTEMİ ve STEMİ hasta grupları arasında; koroner arter darlığının, anatomik ve ciddiyet açısından değerlendirilmesini sağlayan Syntax ve Gensini skorları açısından farklılık olup olmadığı araştırıldı.

Buna göre; NSTEMİ grubunda, hem USAP hem de STEMİ grubuna göre Syntax skoru anlamlı derecede daha yüksekti ( $p < 0,05$ ). Gensini skoru ise, NSTEMİ ve STEMİ gruplarında, USAP grubuna göre daha yüksek iken, STEMİ ve NSTEMİ grupları arasında benzerdi. (Tablo 12).

**Tablo 12:** USAP, NSTEMİ ve STEMİ grupları arasındaki Syntax ve Gensini skorlarının karşılaştırılması.

Skor	USAP (n:19)	NSTEMİ (n:37)	STEMİ (n:48)	p
Syntax skoru	16,7± 6,2	21± 5,7 ¥ π	20± 6,5 ¥	<0,05
Gensini skoru	33,5± 13	46± 17 ¥	45,8±20 ¥	<0,05

Veriler±standart sapma şeklinde verilmiştir.

¥: USAP grubundan anlamlı derecede farklı ( $p < 0,017$ ),

¶: NSTEMİ grubundan anlamlı derecede farklı ( $p < 0,017$ )

,π :STEMİ grubundan anlamlı derecede farklı ( $p < 0,017$ ).

Aortik elastikiyet parametrelerinin klinik risk faktörleriyle ilişkisini değerlendirmek için tüm hastalar ST elevasyonu olan (n=48) ve ST elevasyonu olmayan AKS (n=56) hastaları olarak ikiye ayrıldı. ST elevasyonu olmayan hastalardaki (NSTEMİ ve USAP) klinik risk değerlendirmesi GRACE risk skor lamasına göre yapılırken, STEMI hastalarında ise TIMI risk skor laması kullanıldı.

ST elevasyonu olmayan AKS (NSTEMI ve USAP) hastaları kendi aralarında GRACE risk skoruna göre düşük (skor 108 ve altı), orta (skor 108-140 arası) , yüksek (skor 140 ve üstü) risk grubu olarak sınıflandırıldı.

Yüksek GRACE risk grubundaki hastaların yaş ortalaması düşük ve orta risk gruplarındakinden daha fazla, trigliserit değerleri ise daha düşük olarak saptandı (p<0.05). Yine yüksek risk grubundaki hastaların HbA1c değerleri düşük risk grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti (p<0.05). Düşük risk grubundaki hastaların ise sigara içme oranı diğer gruplardan fazla idi (p<0.05). Gruplar arasında diğer klinik ve demografik göstergeler açısından ise farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo 13).

**Tablo 13:** GRACE risk skoru düşük, orta ve yüksek hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Temel karakteristikler	Düşük risk grubu (n=7)	Orta risk grubu (n=12)	Yüksek risk grubu (n=37)	p
Yaş (ortalama ± SD)	53,8±10,6	57,1±5,8	60,3±6,1 ¥ ¶	<0,05
Cinsiyet E/K	7/1(%%86)	9/3(%75)	26/11(%70)	>0,05
Diabetes mellitus	1(%14,2)	3(%25)	9(%24,3)	>0,05
Hipertansiyon	5(%70)	4(%33)	21%(58)	>0,05
Hiperlipidemi	1(%14,2)	2(%17)	5(%13,5)	>0,05
Sigara	5(%70) ¶ π	4(%33)	10%(28)	<0,05
Heredite	1(14,2)	1(% 8,6)	5(%13,5)	>0,05
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	59,1±8,1	57±6,3	55±5,2	>0,05
LDL(mg/dl)	104 ±28,7	117±37,8	110±28,9	>0,05
Trigliserit (mg/dl)	148±65	162,6±59	134,4±58,9 ¥ ¶	<0,05
HDL (mg/dl)	41,4±5,7	43,8±9,5	38,3±9,7	>0,05
Total kolesterol (mg/dl)	163,5±40,7	191,7±48,7	173,9±40	>0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,92±0,2	0,97±0,2	0,96±0,2	>0,05
AKŞ (mg/dl)	95±32	117±64	126±50	>0,05
HbA1c (%)	5,7±1	6,6±1,8	6,8±1,5¥	<0,05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,3±1,2	26,9±3,1	28,2±3,8	>0,05

Veriler±standart sapma şeklinde verilmiştir. AKŞ: Açlık kan şekeri. BMI:vücut kitle indeksi kg/m<sup>2</sup>

¥: Düşük risk grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ), ¶: Orta risk grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ). π: Yüksek risk grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ).

ST elevasyonsuz AKS hastalarının klinik risk durumu ile aortik elastisite parametrelerinin ilişkisini değerlendirmek amacıyla GRACE risk skoruna göre ayrılan gruplar arasında aortik elastikiyet parametrelerinin (aortik strain, aortik distensibilite ve stiffness indeksi) farklılık gösterip göstermediği araştırıldı.

Buna göre, yüksek risk grubunda, düşük ve orta risk grubuna göre karşılaştırıldığında, Aortik diyastolik çap daha fazla, çap değişimi daha azdı. Bozulmuş aortik elastisiteyi gösteren aortik strain ve aortik distensibilite anlamlı derecede daha az ( $p<0,05$ ), aortik stiffness indeksi ise daha fazla bulundu ( $p<0,05$ ). Yine düşük risk grubuyla karşılaştırıldığında orta risk grubundaki hastalarda aortik stiffness indeksi daha fazlaydı ( $p<0,05$ ). İncelenen diğer parametreler açısından gruplar arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 14) (Şekil 10).

**Tablo 14:** GRACE risk skoru düşük, orta ve yüksek hastaların kan basıncı ve aortik elastisite özelliklerinin karşılaştırılması

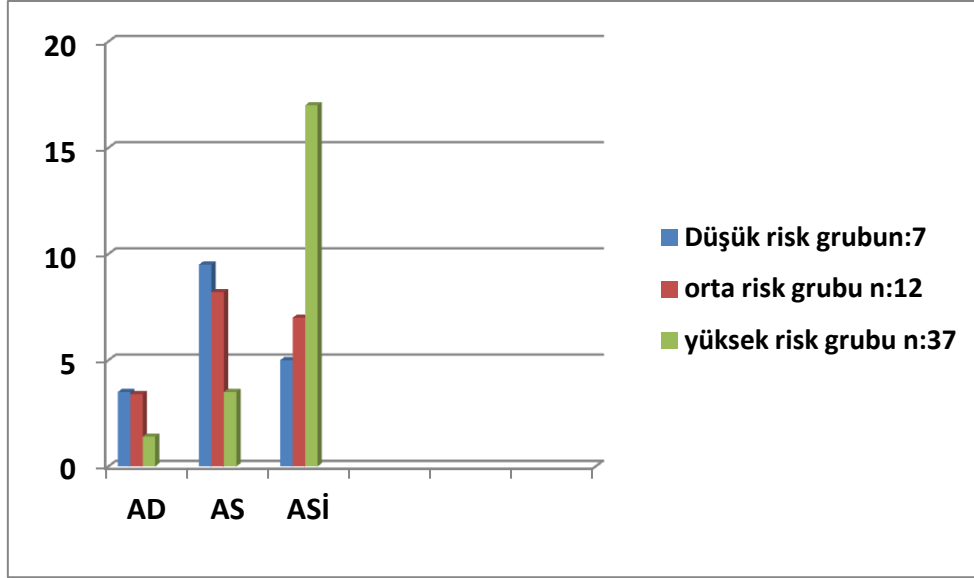
	Düşük risk grubu (n:7)	Orta risk grubu (n:12)	Yüksek risk grubu (n:37)	p
Aortik sistolik çap (cm)	3,42±0,25	3,38±0,32	3,51±0,17	>0,05
Aortik diyastolik çap (cm)	3,13±0,28	3,12±0,29	3,4± 0,18 ¥ ¶	<0,05
Çap değişimi (mm)	0,29±0,07	0,25±0,07	0,12±0,04 ¥ ¶	<0,05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	126±9,5	126±13,6	126±14	>0,05
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	80,4±5,5	77,7±8,8	74±7,6	>0,05
Nabız basıncı (mmHg)	45±7,5	47±7,6	51±12	>0,05
Aortik strain (%)	9,5 ± 7,0	8,2 ± 2,2	3,5± 1,5 ¥ ¶	<0,05
Aortik distensibilite ( $\text{cm}^2.\text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$ )	3,5± 3,2	3,4 ± 1,2	1,4 ± 0,7 ¥ ¶	<0,05
Aortik stiffness indeksi	5±3	7±4 ¥	17± 7 ¥ ¶	<0,05

Veriler±standart sapma şeklinde verilmiştir.

¥: Düşük risk grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ),

¶: Orta risk grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ),

π: Yüksek risk grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ).



**Şekil 10:** Grace risk skoru grupları ile Aortik elastikiyet parametrelerinin karşılaştırılması. (AD: Aortik distensibilite, AS: Aortik strain, ASİ: Aortik stiffness indeks)

GRACE risk grupları arasında koroner arter darlığının ciddiyet ve yaygınlığının farklılık gösterip göstermediğini değerlendirmek amacıyla Syntax ve Gensini skorları gruplar arasında karşılaştırıldı. Beklendiği üzere GRACE risk skoru yüksek hastalardaki Syntax ve Gensini skoru, düşük ve orta risk grubundakilere göre daha yüksekti ( $p < 0,05$ ). Orta ve düşük riskli grup arasında ise anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15:** GRACE risk skoru düşük, orta ve yüksek hastaların Syntax ve Gensini skorlarının karşılaştırılması.

	Düşük risk grubu (n:7)	Orta risk grubu (n:12)	Yüksek risk grubu (n:37)	p
<b>Syntax skoru</b>	15,2± 2,7	16± 5,6	22,2± 5,9 ‡ ¶	<b>&lt;0,05</b>
<b>Gensini skoru</b>	29,1± 4,5	30,4± 12,6	47± 16,6 ‡ ¶	<b>&lt;0,05</b>

Veriler±standart sapma şeklinde verilmiştir.

‡: Düşük risk grubundan anlamlı derecede farklı ( $p < 0,017$ ),

¶: Orta risk grubundan anlamlı derecede farklı ( $p < 0,017$ ),

π: Yüksek risk grubundan anlamlı derecede farklı ( $p < 0,017$ ).

ST elevasyonlu Mİ hastalarının kendi arasındaki risk durumunu belirlemek amacıyla TIMI risk skoru kullanıldı. Buna göre hastalar, düşük riskli grup (TIMI risk skoru 4 ve altı) ve yüksek riskli grup (TIMI risk skoru 4 ün üstü) olmak üzere gruplandırıldı.

İki grup arasında trigliserit, HbA1c ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) açısından anlamlı farklılık vardı. Yüksek riskli grupta trigliserit ve HbA1c düşük riskli gruba göre daha fazla iken, EF daha düşük olarak hesaplandı ( $p<0.05$ ). Diğer demografik ve klinik özellikler açısından ise gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 16)

**Tablo 16:** TIMI STEMI risk skoru düşük ve yüksek hastaların demografik ve özelliklerinin karşılaştırılması.

Temel karakteristikler	Düşük risk grubu (n:16)	Yüksek risk grubu (n:32)	p
Yaş (ortalama $\pm$ SD)	50 $\pm$ 9,1	47,7 $\pm$ 5,3	>0.05
Cinsiyet E/K	16/0(%100)	27/5(%84,5)	>0.05
Diabetes mellitus	0(%0)	4(%12,5)	>0.05
Hipertansiyon	4(%25)	6(%18,8)	>0.05
Hiperlipidemi	0(%0)	2(%6,3)	>0.05
Sigara	12(%75)	21(%61,6)	>0.05
Heredite	3(%18,8)	7(%21,9)	>0.05
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	51 $\pm$ 5,1	47,8 $\pm$ 5,3	<b>&lt;0.05</b>
LDL(mg/dl)	124,5 $\pm$ 47	115 $\pm$ 34,6	>0.05
Trigliserit (mg/dl)	135,5 $\pm$ 67	155 $\pm$ 86	<b>&lt;0,05</b>
HDL (mg/dl)	40,3 $\pm$ 37	37 $\pm$ 7,3	>0.05
Total Kolesterol (mg/dl)	180 $\pm$ 54	180 $\pm$ 40	>0.05
AKŞ (mg/dl)	95,9 $\pm$ 19	129,3 $\pm$ 69	>0.05
HbA1c (%)	5,5 $\pm$ 0,8	6,3 $\pm$ 1,3	<b>&lt;0.05</b>
Kreatinin (mg/dl)	0,85 $\pm$ 0,25	0,9 $\pm$ 0,25	>0,05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 $\pm$ 2,3	26,9 $\pm$ 3,2	>0.05

AKŞ: Açlık kan şekeri. BMI: vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)  
Veriler $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir

TIMI risk skoruna göre düşük ve yüksek risk grubu arasında, kan basıncı ve aortun elastisitesini gösteren parametreler olan aortik strain, aortik distensibilite ve stiffness indeksi karşılaştırıldı. Buna göre, yüksek risk grubunda, aortik diyastolik çap ve aortik stiffness indeksi düşük riskli gruba göre daha fazla bulunurken, aortik strain ve aortik distensibilite anlamlı derecede daha az olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 17)(Şekil 11)

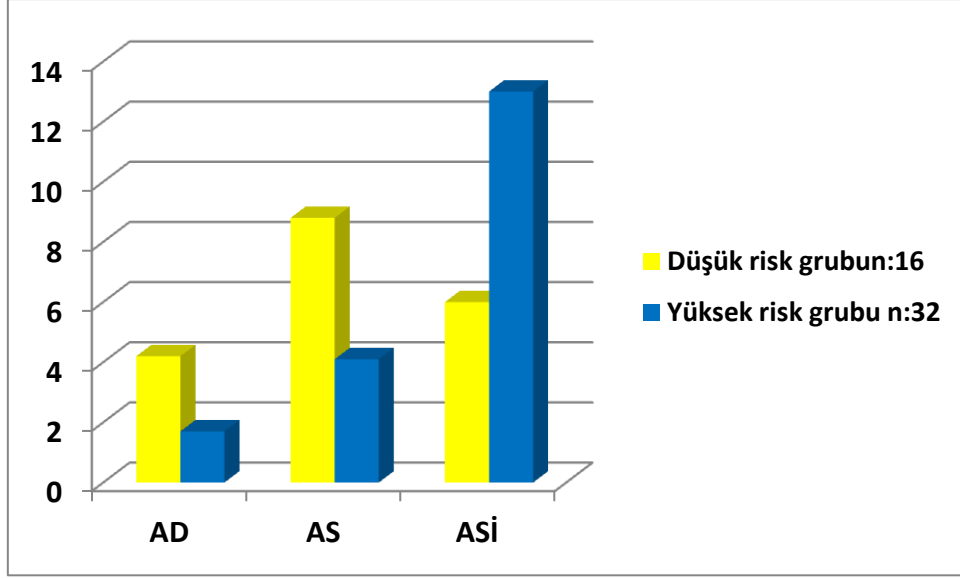
**Tablo 17:** STEMİ hastalarında TIMİ risk grupları arasında kan basıncı ve aortik elastisite özelliklerinin karşılaştırılması

	Düşük risk grubu (n=16)	Yüksek risk grubu (n=32)	p
Aortik sistolik çap (cm)	3,4±0,25	3,4±0,23	>0,05
Aortik diyastolik çap (cm)	3,2±0,31	3,3±0,24	<b>&lt;0,05</b>
Çap değişimi (cm)	0,27±0,11	0,13±0,06	<b>&lt;0,05</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg)	124,1±13,6	125,8±12,6	>0,05
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	79,7±6,5	77,4±7,5	>0,05
Nabız basıncı	46±9,1	51±10,2	>0,05
Aortik strain (%)	8,8 ± 4,1	4,1 ± 2,2	<b>&lt;0,05</b>
Aortik distensibilite ( $\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$ )	4,2± 0,01	1,7 ± 0,01	<b>&lt;0,05</b>
Aortik stiffness indeks	6±5	13 ± 4	<b>&lt;0,05</b>

Veriler±standart sapma şeklinde verilmiştir.

ST elevasyonu olan hastaların klinik riski durumu ile koroner arter hastalığının ciddiyet ve yaygınlık derecesi arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla TIMI skor lamasına göre düşük ve yüksek riskli olan hastalar arasında Syntax ve Gensini skor

değerleri karşılaştırıldı. Buna göre, yüksek risk grubunda hem Syntax hem de Gensini skoru anlamlı derecede daha yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 18).



**Şekil 11:** TIMİ STEMI risk skoru grupları ile Aortik elastikiyet parametrelerinin karşılaştırılması. (AD: Aortik distensibilite, AS: Aortik strain, ASİ: Aortik stiffness indeks)

**Tablo 18:** TIMI risk skoru düşük ve yüksek STEMI'li hastalar arasında Syntax ve Gensini skorlarının karşılaştırılması.

	Düşük risk grubu (n=16)	Yüksek risk grubu (n=32)	p
Syntax skoru	14,8± 4,4	23,2± 5,5	<0,05
Gensini skoru	27,5±10	55,2±17	<0,05

Veriler±standart sapma şeklinde verilmiştir.

Tüm hasta grubunda aortik elastikiyet parametrelerinin, klinik risk skorlarının yanında altta yatan koroner aterosklerotik hastalığın ciddiyeti ve yaygınlığıyla ilişkisini araştırmak amacı ile aortik strain, aortik distensibilite ve stiffness indeksi ile Syntax ve Gensini skorları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bu amaçla hastalar Syntax skoruna göre düşük riskli grup n:58 (Syntax skoru 22'den küçük olanlar), orta riskli grup (n:40) (Syntax skoru 22 ve 33 arası) ve yüksek riskli grup (n:4) (Syntax risk skoru 33 ve üzeri olanlar) şeklinde gruplandırıldı.

Syntax skoruna göre ayrılan gruplar arasında kan basıncı ve aortun elastisitesini gösteren parametreler (aortik strain, aortik distensibilite ve stiffness indeksi) karşılaştırıldığında; yüksek risk grubunda çap değişimi, aortik strain ve aortik distensibilite düşük risk grubuna göre daha az iken, aortik stiffness indeksi artmıştı (p <0,05). Orta risk grubunda ise benzer şekilde, çap değişimi, aortik strain ve aortik distensibilite düşük risk grubuna göre daha az iken, aortik stiffness indeksi artmış bulundu (p <0,05). Yüksek ve orta risk grubu arasında ise ölçülen parametreleri açısından anlamlı fark izlenmedi (p<0,05) (Tablo 19).

**Tablo 19:** Syntax risk skoru düşük, orta ve yüksek hastaların kan basıncı ve aortik elastisite özelliklerinin karşılaştırılması

	Düşük risk grubu (n=58)	Orta risk grubu (n=40)	Yüksek risk grubu (n=4)	p
Aortik sistolik çap (cm)	3,47±0,22	3,42±0,25	3,43± 0,2	>0,05
Aortik diyastolik çap (cm)	3,25±0,26	3,32±0,2 ¥	3,3±0,2 ¥	<0,05
Çap değişimi (cm)	0,22±0,06	0,11±0,01 ¥	0,10±0,06 ¥	<0,05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	124,7±12	126,8±13	130±8,6	>0,05
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	77±7,2	75±8,1	79±4,7	>0,05
Nabız basıncı	46±9,1	51±10,2	51,5±5,3	>0,05
Aortik strain (%)	6,7 ± 4,1	3,4 ± 1,4 ¥	3,0± 0,3 ¥	<0,05
Aortik distensibilite (cm <sup>2</sup> .dyn <sup>-1</sup> .10 <sup>-3</sup> )	3,1 ± 3,0	1,3 ± 0,5 ¥	1,1± 0,18 ¥	<0,05
Aortik stiffness indeks	9 ± 0,6	16 ± 6 ¥	16 ± 1 ¥	<0,05

Veriler±standart sapma şeklinde verilmiştir.



¥: Düşük risk grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ),

¶: Orta risk grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ),

π: Yüksek risk grubundan anlamlı derecede farklı ( $p<0,017$ ).

Çalışmada ayrıca aortun elastisite parametreleri ile GRACE, Syntax ve Gensini skorları arasında korelasyon analizi yapıldı. Buna göre, aortik distensibilite ve aortik strain ile GRACE, TIMI, Syntax ve Gensini skorları arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptanırken, aortik sitiffness indeksi ile risk skor lamaları arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (Tablo 20).

**Tablo 20:** Aortun elastisite parametreleri ile GRACE, Syntax, TIMI ve Gensini skorları arasındaki korelasyon analizi

	Aortik distensibilite		Aortik strain		Aortik stiffness indeks	
	r	p	r	p	r	p
<b>Grace risk skoru</b>	-0,630	<b>&lt;0,001</b>	-0,629	<b>&lt;0,001</b>	0,732	<b>&lt;0,001</b>
<b>TIMI STEMI risk skoru</b>	-0,546	<b>&lt;0,001</b>	-0,550	<b>&lt;0,001</b>	0,535	<b>&lt;0,001</b>
<b>Syntax skoru</b>	-0,548	<b>&lt;0,001</b>	-0,559	<b>&lt;0,001</b>	0,612	<b>&lt;0,001</b>
<b>Gensini skoru</b>	-0,550	<b>&lt;0,001</b>	-0,553	<b>&lt;0,001</b>	0,584	<b>&lt;0,001</b>

## 4. TARTIŞMA

Son yıllarda AKS'ların tedavisinde belirgin gelişme olmasına ve tüm modern tedavilere rağmen AKS'li hastalarda ölüm, reinfarktüs ve hastaneye yeniden yatış oranları hala yüksektir (2). Akut koroner sendromlu hastaların takip ve tedavi stratejilerini belirlemek amacıyla kapsamlı çalışmalar sonucunda klinik risk skorları oluşturulmuş ve kılavuzlarda kullanılmaları önemle tavsiye edilmektedir (27).

Aortik stiffness damar duvarın elastikiyetini ya da distensibilitesini gösterir. Arterial stiffnessin değerlendirilmesinde, aortik stiffness basit ve önemli bir parametredir. Ekokardiyografi büyük arterlerdeki distensibiliteyi belirlemek için sıklıkla kullanılan bir yöntem olup, aortik sistolik ve diyastolik çapları arterial distensibiliteyi tahmin etmek için kullanılır. Bu değerlendirme büyük arter fonksiyonları hakkında bilgi verir.

Hipertansiyon, diabetes mellitus, ateroskleroz, Marfan sendromu, sigara ve yaşlanma ile arterial stiffness artmaktadır (231). Aortun elastikiyet oranı ateroskleroz sürecinde bozulur (5). Ayrıca önceki çalışmalarda arterial stiffnessdeki artışında kardiyovasküler mortalite ve morbititeyi arttırdığı gösterilmiştir (235-236). Aynı zamanda aortun elastik parametrelerinde bozulmanın ile KAH varlığı, yaygınlığı ve ciddiyeti arasında ilişki gösterdiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (116). Ancak daha önceki çalışmalarda, arteriyel stiffnessin akut koroner sendromların temel patofizyolojisini oluşturan aterosklerozun klinik yansımaları ile olan ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır. Akinori ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 79 tane AKS ve 120 tane Stabil anjina pectoris hastasının CAVİ (Cardio-Ankle vaskuler index) açısından değerlendirmişler, AKS grubunda CAVİ'de belirgin artış görmüşlerdir (254).

Daha önceki çalışmalarda aortik elastisite parametreleri ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve birçok kez anlamlı ilişki bulunmuştur (252,253). Biz çalışmamızda akut koroner sendromlarda prognoz, takip, tedavi sürecini belirleyen klinik risk skorları ve anjiyografik risk skorları ile aortik elastisite parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda akut koroner sendrom hastaları, öncelikle USAP, NSTEMİ ve STEMİ grubuna ayrıldı. NSTEMİ grubunda, STEMİ ve USAP grubuna göre aortik distensibilite ve aortik strainde azalma aortik stiffness indekste ise artış vardı. STEMİ grubunda, USAP grubuna göre aortik distensibilite ve aortik strainde azalma aortik stiffness indekste ise artış vardı.

Aortik stiffness kardiyovasküler hastalıklarda arterial duvar bütünlüğüne, koroner perfüzyona ve sol ventrikül fonksiyonu üzerine zararlı etkiye sahiptir. Arterial stiffness sistolik kan basıncına bağlıdır ve artmış sistolik kan basıncı arterial stiffnessi artırır. Diğer bir deyişle, distensibilite stiffnessı ölçer, büyük arterlerin mekaniksel gerilimleri hakkında bilgi verir (206). Sonuç olarak, artmış arterial stiffness veya azalmış distensibilite sol ventrikül yükünü ve miyokardial oksijen talebini artırarak, sol ventrikül fonksiyonlarını ve koroner kan akımını bozar. Ayrıca orta derecede KAH olan hastalarda büyük arterlerin sertliğinin egzersize bağlı miyokard iskemisinin majör belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (210). Bu ilişkiyi açıklamak için öne sürülen hipotezde aortu besleyen vasa vasorumların koroner arterlerden orijin aldığı ve bu sebeple KAH varlığında arterial duvardaki anormal beslenmenin aortun elastik özelliklerini bozduğu öne sürülmektedir (116). Yine aynı çalışmada bu hipotezi destekleyecek şekilde anjiyografi ve aplanasyon tonometrisi ile elde edilen aortun elastik parametrelerinde bozulma ile KAH varlığı, yaygınlığı ve ciddiyeti arasında ilişki tespit edilmiştir

STEMİ hastalarının erken dönem prognozunun NSTEMİ hastalarına göre daha kötü olduğu bilinmektedir (98,99). Burada NSTEMİ grubu hastalarının daha yaşlı olması ve aortik elastisiteyi etkileyen en güçlü parametrelerden birinin de yaş olması rol oynuyor olabilir. Ayrıca ejeksiyon fraksiyonu aortik elastisite parametrelerinin anlık ölçümünü etkiliyor olabilir. STEMİ grubunda ejeksiyon fraksiyonu'nun anlamlı olarak düşük olması, ölçülen aortik elastisite parametrelerini etkilemiş olabilir.

Aortik elastisite ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonu arasındaki ilişki net olarak anlaşılabilmiş değildir. Aortik elastisitenin bozulmasının sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna yol açabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (85). Bu etkileşimin mevcut aortik stiffnessdan mı kaynaklandığı yoksa düşük ejeksiyon fraksiyonun elastisite parametrelerinin olduğundan daha kötü çıkmasına mı sebep olduğu net olarak anlaşılmış değildir. Noguchi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal (EF:  $71 \pm 7\%$ ) olan 44 hipertansif hasta ile

öyküsünde hipertansiyon ve geçirilmiş miyokart infarktüsü olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük (EF (48 ± 8%)) olan 31 hasta karşılaştırıldı ve aortik elastisite parametrelerini yansıtan CAVİ (cardio-Ankle vaskuler indeks) değerleri ile ejeksiyon fraksiyonu arasında korelasyon tespit edildi. Ejeksiyon fraksiyonu düşük olan grupta anlamlı artış vardı (255). Ejeksiyon fraksiyonu ve aortik elastisite parametreleri arasındaki ilişki net ortaya konmamakla birlikte gruplar arasındaki yaş farkı nedeni ile STEMİ ve NSTEMİ arasındaki karşılaştırmanın güvenilir olmayacağı düşünülebilir.

Bilindiği üzere NSTEMİ hastalarında erken dönem prognoz USAP hastalarına göre daha kötüdür (98-99). Bu hasta grupları aralarındaki karşılaştırmada mevcut aortik elastikiyet parametrelerindeki bozulma hipotezimizi ve değerlendirmek istediğimiz ilişkiyi destekler niteliktedir. Willum-Hansen ve arkadaşları, genel popülasyon üzerinde arteriel stiffnessın etkisini incelemişlerdir. Yaşları 40 ila 70 arasında değişen 1678 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan bireylerden 608'i (%36.8) hipertansif iken 48 hastada (%2.8) diyabetes mellitus teşhisi mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların arteriel stiffness değeri PWV ölçülerek belirlenmiştir. Ortalama 9.4 yıllık takip sonrasında kardiyovasküler olay meydana gelirken 62 kardiyovasküler ölüm gerçekleşmiştir. Çalışmada PWV değerindeki her 1m/sn artışın kardiyovasküler mortaliteyi 1.2 kat artırdığı bulunmuştur (256). NSTEMİ hastalarında prognozun kötü olması aortik elastikiyet (aortik strain, aortik distensibilite ve stiffness indeksi) parametreleri ile ilişkili olabilir. Bu durumda hastaların NSTEMİ ile USAP tanıları arasındaki patofizyolojik geçiş hala net olarak anlaşılammıştır.

NSTEMİ hastalarında iskemi daha şiddetli ve uzun süreli olmaktadır (100). Aortik elastisite parametrelerindeki belirgin bozulma yaygın endotel hasarı nedeni ile damar yatağının yeterli kompanse edememesi ve koroner kan akımını daha da azaltarak iskemiye artırıyor olabilir. Fukuda ve ark. Yaptığı çalışmada aortik elastisite parametreleri ile ilişkili olan (Ao-brakial PWv) indeksiyle, KAH olan ve olmayan grup arasındaki FFR ölçümleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş ve aortik elastisite parametreleri bozulmuş hastalarda koroner akımın azaldığı gösterilmiştir (257).

Mevcut durumla ilişkili olabilecek bir başka durumda KAH'nın yaygınlığı ve ciddiyetidir. Biz çalışmamızda koroner arter darlığının anatomisini ve ciddiyetini değerlendirmek için Syntax ve Gensini skorlarını kullandık. Beklendiği üzere, Syntax ve Gensini skorlarında NSTEMİ grubunda USAP grubuna göre anlamlı artış vardı. Bu sonuçta mevcut hipotezimizi destekler niteliktedir.

Bilindiği üzere NSTEMİ hastaları ile STEMİ hastaları arasında klinik prezentasyon prognozda rol oynayan faktörler, patofizyolojik oluşum mekanizmaları ve tedavi stratejileri açısından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin STEMİ hastalarında koroner hadiseden daha çok fibrin birikimi sorumlu iken NSTEMİ hastalarında ise daha çok trombüs yükü sorumlu tutulmaktadır (99).

Çalışmanın devamında daha homojen gruplar oluşturmak amacı ile NSTEMİ ve STEMİ hasta grupları aralarında, aortik elastisite parametreleri arasındaki ilişki, GRACE ve TIMİ STEMİ risk skorları kullanılarak değerlendirildi.

NSTEMI ve USAP hastaları kendi aralarında GRACE risk skoru'na göre, düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak sınıflandırıldı.

Yüksek GRACE risk grubunda, düşük ve orta risk grubuna göre, aortik Strain ve aortik distensibilite azalmıştı. Yüksek risk grubunda, düşük ve orta risk grubuna göre, aortik stiffness indeksi artmıştı. Orta risk grubunda, düşük risk grubuna göre, aortik stiffness indeksi artmıştı. Grace risk skoru ile aortik distensibilite ve strain arasında negatif, aortik stiffness indeksi ile pozitif bir ilişki vardı.

Orta risk grubu ile düşük risk grubu arasında aortik distensibilite ve aortik strain açısından fark olmayışı gruplar arasındaki GRACE risk skorunun birbirine yakın olması ve düşük riskli grup hastalarındaki sayısal azlıktan kaynaklanabilir. Grace risk skoru NSTEMİ hastalarında prognoz, tedavi ve takip stratejisini belirlemek için kalvuzlarca kullanılması önerilen bir skora sistemidir (3). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar hipotezimizi destekler niteliktedir. Gruplar, aortik elastisite parametreleri ve prognozu etkileyebilecek klinik ve demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; Yüksek risk grubu hastaları, düşük risk grubu hastalarına göre daha yaşlı, trigliserit değerleri daha düşük, hbA1c oranları, düşük risk grubuna göre yüksekti. Düşük risk grubu hastalarının ise sigara içiciliği fazlaydı.

Yaş prognozda ve aortik elastisite parametreleri üzerinde belirgin etki yapmaktadır (85-100). Yaş arttıkça Stiffness'ın arttığı bilinmektedir (258). Seet ve ark. yaptıkları çalışmada Aortik cfPWV ile HbA1c seviyeleri arasında pozitif bir ilişki vardı (259) .

Yüksek risk grubundaki hastaların yaşlı ve HbA1c seviyelerinin yüksek olması aortik elastisite parametrelerini olumsuz etkilemiş olabilir. Literatürde trigliserit seviyeleri ile aortik elastisite parametreleri arasında doğrudan bir ilişki ile ilgili veriye rastlanmadı. Ancak Tomochika ve arkadaşları, ailesel hiperkolestrolesemi olanlarda aort sertliğinin normal gruba göre önemli ölçüde artmış olduğunu ve tedavi öncesi

kolesterol seviyesiyle korale olduğunu bildirmişlerdir (260). Bizim çalışmamızda, bilindiği üzere, yüksek risk grubunda düşük risk grubuna göre aortik elastisite parametrelerindeki bozulma belirgindi.

Sigara içiciliği aortik stiff'i olumsuz etkilemektedir (85). Düşük riskli grupta yüksek olması daha önceki literatür bilgileri ile tezat oluşturmaktadır. Yaşın burada trigliserit seviyeleri ve sigara içiciliğine göre daha güçlü bir faktör olduğu düşünülebilir. Orta riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasada, yaş ortalaması, düşük riskli gruba göre biraz daha fazla idi.

GRACE risk skoru grupları arasında, aortik elastikiyet parametreleri açısından, yapılan karşılaştırmanın ardından, Grace risk skoru grupları ile koroner arter darlığının, anatomik ve ciddiyet açısından değerlendirilmesini sağlayan Syntax ve Gensini skorları arasındaki ilişki araştırıldı.

GRACE risk skoru grupları aralarında Syntax ve Gensini skoru açısından karşılaştırıldıklarında, beklendiği üzere yüksek risk grubunda, Syntax ve Gensini skoru yüksekti. Orta ve düşük riskli grup arasında anlamlı fark yoktu. Barbosa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, akut koroner sendrom nedeni ile başvuran 112 hasta ile TIMI, GRACE ve anlamlı koroner arter hastalığı açısından Gensini skorunu kullanarak yaptıkları araştırmada risk düzeyleri ile koroner arter hastalığı ciddiyeti ve yaygınlığı açısından anlamlı ilişki elde etmişlerdir (261). Bizim çalışmamızda benzer şekilde GRACE ve TIMI risk skorları ile Syntax ve Gensini skoru arasında pozitif bir ilişki vardı. GRACE risk skoru yüksek grubun düşük ve orta riskli gruba göre aortik elastisite parametrelerinin bozulmuş olması, düşük ve orta riskli grupta ise aortik distensibilite ve strain arasında belirgin farklılık olmaması mevcut durumla ilişkili olabilir.

Çalışmanın devamında NSTEMİ hastalarının ardından, STEMİ hastalarında aortik elastikiyet parametreleri ile klinik risk skorları arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla TIMI risk skoru kullanıldı.

TIMI STEMİ risk grubu hastaları arasında, kan basıncı ve aortun elastisitesini gösteren parametreler olan aortik strain, aortik distensibilite ve stiffness indeksi, açısından yapılan değerlendirmede, hipotezimizi destekler nitelikte sonuçlar elde ettik. Yüksek risk grubunda, aortik diyastolik çap yüksekti, çap değişim oranı

azalmıştı. Yüksek risk grubunda, aortik Strain ve aortik distensibilite azalmıştı aortik stiffness indeksi artmıştı.

Gruplar arasında beklendiği üzere ejeksiyon fraksiyon yüksek riskli grupta azalmıştı. Yüksek riskli grupta, trigliserit değeri ve HbA1c oranı daha yüksekti. Yaş ve cinsiyet dahil olmak üzere diğer demografik ve klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Önceki kısımlarda aortik elastisite parametreleri ile trigliserit ve hbA1c düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmişti. Trigliserit değerinin aortik elastisite üzerindeki etkisi net değildir. Ancak HbA1c seviyelerindeki artış kardiyovasküler hastalık oranında artış ve aortik elastisite parametrelerinde bozulmaya yol açmaktadır (262). Bu farklılık prognoz ve aortik elastisite parametrelerini etkiliyor olabilir (263). Bu durumla dikkatimizi çeken farklı bir noktada yüksek HbA1c seviyelerinin Syntax skoru ile ilişkisinin gösterildiği çalışmaların bulunmasıdır. İkeada ve arkadaşlarının yaptıkları 577 hastayı içeren çalışmada, HbA1c seviyesi ile Syntax skoru arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuçla HbA1c seviye artışının koroner arter lezyonlarındaki kompleks durumla ilişkili olabileceği savunulmuştur (264). HbA1c'nin aortik elastisite parametreleri ve Syntax skoru ile gösterilmiş ilişkisi, bizim hipotezimizi destekleyebilir. Biz çalışmamızda HbA1c ile aortik elastisite parametreleri ve Syntax skoru arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik. Ancak GRACE ve Syntax açısından yüksek riskli gruplarda HbA1c değerleri yüksekti. Biz çalışmayı dizayn ederken aşikar ve komplike diyabet hastalarını dışlamıştık ve grupları diyabet tanılı olan ve olmayan şeklinde ayırmadık. Bu durumlar göz önüne alınarak yeni çalışmalar tasarlanabilir.

TİMİ STEMI grupları arasındaki bir başka farklılıkta, Yüksek riskli hastaların ejeksiyon fraksiyonunun düşük olmasıdır. Bu durum aortik elastisite parametrelerinin ölçümünü etkiliyor olabilir fakat bu konuda literatürde net bir bilgiye rastlanmamakla birlikte bazı çalışmalarda bozulmuş aortik elastisite parametrelerinin sol ventrikülün diyastolik ve sistolik fonksiyonunun azalmasında rol oynadığı gösterilmiştir.

Birçok çalışmada aortik elastisite parametrelerindeki bozulma diyastolik disfonksiyon ile ilişkilidir (265). Ancak sistolik disfonksiyonla aortik elastisite arasındaki ilişki net ortaya konmamıştır. Aortik elastisite parametreleri ile sistolik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla; Hirsch ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınlanan makalesinde miyokart infarktüsü geçirmiş 60 yaş üstü (n:30) ve genç (n:19) hasta arasında yapılan araştırmada yaşlı ve aortik elastisite'si bozulmuş hastalarda genç hastalara göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha

azdı ve sol ventrikül endsistolik volüm indeksi artmıştı. Bu aortik elastisite bozukluğunun sol ventrikül remodelingini olumsuz etkilediği hipotezine dayandırılmıştır (266). Bu konuda farklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

TİMİ STEMİ risk skoru grupları arasında, aortik elastikiyet parametreleri açısından yapılan karşılaştırmanın ardından, TİMİ STEMİ risk skoru grupları ile koroner arter darlığının, anatomik ve ciddiyet açısından değerlendirilmesini sağlayan Syntax ve Gensini skorları arasındaki ilişki değerlendirildi. Yüksek risk grubunda, Syntax ve Gensini skoru yüksekti. Allahyar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TİMİ risk skoru ile Gensini skoru arasında, pozitif bir ilişki izlenmişti (267). Bizim çalışmamızda TİMİ STEMİ risk skoru Syntax ve Gensini skorları arasında pozitif bir ilişki vardı.

Ateroskleroz yaygınlığı ve koroner arter hastalığı vazovazorumlar üzerinden aortu etkileyerek aortik elastisite parametrelerini bozabilmekte ve tam tersi olarak aortik elastisitede bozulma devamında yaygın endotel hasranın bir belirteci olarak koroner arter hastalığı açısından mortalitede arttırıcı sonuçları olan bir faktör olarak rol oynamaktadır (85).

Aortik elastisite parametreleri ile KAH yaygınlığı arasında bir çok çalışma yapılmış olup aralarında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara benzer şekilde Yıldız ve ark.'nın yayınlanan çalışmasında KAH varlığı ve ciddiyeti ile aort distensibilitesi ve strain'i arasında ilişki gösterilmiştir (116).

Syntax ve Gensini skorundaki artış, bozulmuş elastisite parametreleri ile ilişkili olabilir. Gerek bu ilişkiyi araştırmak, gerekse aortik elastikiyet parametrelerinin, klinik risk skorlarının yanında koroner anatomi ve lezyonların ciddiyeti ile olan ilişkisini araştırmak amacı ile aortik elastikiyet parametreleri olan aortik strain, distensibilite ve stiffness indeksi ile akut koroner sendromlardaki koroner arter darlıklarının anatomik yaygınlığını ve ciddiyetini belirlemeyi sağlayan Syntax ve Gensini skorları arasındaki ilişki değerlendirildi. Syntax, Gensini skoru arttıkça aortik distensibilite ve strainde azalma aortik stiffness indekste ise artış izlendi. Daha önceki çalışmalarda aortik elastisite parametreleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki ortaya konmuştur (252,253).

Ancak bu ilişkinin AKS'daki klinik risk skorları ve bu patofizyolojik süreçte aortik elastisite parametrelerinin fonksiyonu net olarak değerlendirilmemiştir.

Bu ilişkiyi değerlendirmek amacı ile hastalar Syntax skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli grup şeklinde gruplandırıldı.



Syntax skoru grupları aralarında kan basıncı ve aortun elastisitesini gösteren parametreler olan aortik strain, aortik distensibilite ve stiffness indeksi açısından yapılan değerlendirilmede;

Yüksek Syntax risk grubunda çap değişimi oranı, aortik strain ve aortik distensibilite daha azdı, aortik stiffness indeksi artmıştı. Orta risk grubunda çap değişimi oranı, aortik strain ve aortik distensibilite daha azdı. Aortik stiffness indeksi arttı. Gaszner ve arkakadaşları'nın koroner arter hastalığı olan 125 hasta ile yaptıkları çalışmada, aortik elastisite parametreleri ile doğrudan ilişkisi olan aortik augmentation index (Alxao) ile Syntax skoru arasındaki ilişki değerlendirildi ve aortik augmentation index (Alxao) ile Syntax skoru arasında doğrudan ilişki vardı (268). Bizim çalışmamızda benzer sonuçlar elde edildi. Yüksek ve orta risk grubu arasında ölçülen parametreler açısından anlamlı fark yoktu. Düşük skorlu gruba göre, orta ve yüksek skorlu gruptaki değerler bizim hipotezimizi destekler nitelikteydi. Yüksek skorlu grupta orta skorlu gruba göre aortik distensibilite ve strainde azalma stiffness indekste ise artma vardı fakat istatistiksel olarak anlamsızdı. Bu durum yüksek skorlu gruptaki hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Yüksek Syntax risk grubu hastaları daha yaşlı, sigara içiciliği ve hiperlipidemi öyküsü daha çoktu. Bu faktörler aortik elastisite parametreleri ve koroner arter hastalığını doğrudan etkileyen faktörlerdi. Aortik elastisite parametreleri açısından bakıldığında çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatür bilgileri ile örtüşmektedir. Yüksek risk grubu hastaları ile orta ve düşük risk grubu hastaları arasındaki farklılıklar koroner arter hastalığını ve aortik elastisite parametrelerini etkileyen faktörlerdir. Orta ve düşük riskli grup arasında ise klinik ve demografik özellikler açısından fark olmaması hipotezimiz açısından önemlidir.

Son olarak çalışmamızda kullandığımız klinik risk skorları(TIMI STEMI, GRACE) ve anjiyografik risk skorları (Syntax ve Gensini) ile aortik elastisite parametreleri olarak kullandığımız aortik distensibilite, aortik strain ve aortik stiffness indeks arasında yapılan korelasyon analizinde, beklediğimiz üzere aortik distensibilite ve strain açısından negatif, aortik stiffness indeksi açısından pozitif bir korelasyon tespit ettik. Bu sonuçta önceki kısımlarda değerlendirdiğimiz hipotezimizi destekler niteliktedir.

Aortik elastikiyet parametreleri AKS'da klinik ve anjiyografik risk skorları ile ilişkilidir. Non invaziv görüntüleme yöntemi olan transtorasik ekokardiyografi ile rahatlıkla değerlendirilebilir. Bu parametreler AKS hastalarının tanı, takip ve tedavi

stratejisini belirlemede kullanılabilir. Ayrıca tedavide bu parametrelerde düzeltme sağlanması hedef haline getirilebilir. Aortik elastikiyet parametrelerinde düzeltme sağladığı gösterilmiş ACE inhibitörü gibi ilaçların tedavideki değerinin bir kez daha anlaşılmasında rol oynayabilir.

#### **4-1 KISITLAMALAR**

Çalışmamızın az sayıda hasta ile yapılması ve özellikle gruplar arasındaki hasta sayıları açısından farklılık, çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

## 6. SONUÇLAR

- 1-Aortik elastikiyet parametrelerindeki bozulma klinik risk skorları ile paraleldir.
- 2-Aortik elastikiyet parametrelerindeki bozulma, STEMI hastalarındaki klinik risk artışı ile ilişkilidir.
- 3-Aortik elastikiyet parametrelerindeki bozulma, NSTEMI hastalarındaki klinik risk artışı ile ilişkilidir.
- 4-Aortik elastikiyet parametrelerindeki bozulma, anjiyografik risk skorları ile paraleldir.
- 5- Aortik elastikiyet parametrelerindeki bozulma, koroner arter hastalığının, yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilişkilidir.
- 6- Aortik elastikiyet parametreleri akut koroner sendrom hastalarının takip ve tedavi stratejisini belirlemede kullanılabilir.
- 7- Tedavide bu parametrelerde düzeltme sağlanması, tedavi hedefi haline getirilebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276
2. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart journal* 2007;28:1598-1660
3. Alpert J, Thygesen K, for the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint of the European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–69.
4. 2112. Yasmin MC, Wallace S, Mackenzie IS, et al: C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-974.
5. Peterson ED, Pollack CV, Roe MT, Parsons LS, Littrell KA, Canto JG, Barron HV, for the National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI) 4 Investigators. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction. Observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:45-53. 62. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng* 1972;10:327–335
6. Taylor MG. Wave travel in arteries and the design of the cardiovascular system. In: Attinger EO, ed. *Pulsatile Blood Flow*. New York, NY, USA: McGraw Hill; 1964. p343–347
7. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005;45:1050–1055
8. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, et al. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1993;11:89–98

9. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose
10. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593–601.
11. Mehta SR, Yusuf S, for CURE Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21:2033–2041.
12. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527–533
13. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189-198.
14. Hamm CW, Braunwald E. Classification of Unstable Angina Revisited. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):118-22.
15. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–9.
16. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648 –53.
17. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146–50.
18. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The Prognostic Value of Troponin in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478–85.

19. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, and the FRISC II Investigators. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: A FRISC II Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-86.
20. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-7.
21. Almeda FQ, Calvin JE, Parrillo JE, Sun FG, Barron JT. Prevalence of angiographically significant stenosis in patients with chest pain and an elevated troponin I level and normal creatin kinase and creatin kinase-MB levels. *Am J Cardiol* 2001;87:1286-9.
22. Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, Desideri A, Bax JJ, Parodi O. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart* 2003;89:1009-
23. Dudek D, Chyrchel M, Legutko J, Dimitrow PP, Zymek P, Kaluza GL, Dubiel JS. Outcomes of patients presenting with acute coronary syndromes and negative Troponin-T. *Int J Cardiol* 2003;88:49–55.
24. Jurlanger B, Farhi ER, Banas JJ, Keany CM, Balu D, Grande P, Ellis AK. Coronaryangiographic findings and troponin T in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000;85:810-4.
25. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *Br Med J* 1996;313:262-4.
26. Wang CH, Kuo LT, Hung MJ, Cherng WJ. Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificant coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;144:275-81.
27. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4202–10.
28. Morrow DA, Rifai N, Antman E, et al. C-Reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–5.

29. Rebuffi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognosis of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1998;82:715–19.
30. De Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999;42:240–5.
31. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535–42.
32. Lindahl B, Toss H, Siegbah A, et al. for the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–47.
33. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1760–3.
34. Mueller C, Buettner H, Hodgson J, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412–15.
35. Omland T, Persson A, Ng L et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2913–8.
36. Bazzino O, Fuselli JJ, Perez de Arenaza D et al. Relative value of N-Terminal ProBrain Natriuretic Peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:859–66.
37. Safstrom K, Lindahl B, Swahn E. Risk stratification in unstable coronary artery disease—exercise test and troponin T from a gender perspective. FRISC-Study Group. Fragmin during InStability in Coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1791–800.

38. Safstrom K, Nielsen NE, Bjorkholm A, et al. Unstable coronary artery disease in postmenopausal women. Identifying patients with significant coronary artery disease by basic clinical parameters and exercise test. IRIS Study Group. *Eur Heart J* 1998;19:899–907.
39. Amanullah AM, Lindvall K. PredischARGE exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992;15:417–423.
40. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 1993;39:7178.
41. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1053–1057.
42. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801–9.
43. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 421:277–90.
- 44- Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AL, Boudoulas J. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-1304. 2. Eren M, Gorgulu Ş, Uslu N, Celik S, Dağdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004;90:37-43
- 45- Ikonomidis I, Lekakis J, Stamatelopoulos K. Aortic elastic properties and left ventricular diastolic function in patients with Adamantiades-Behcet's Disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1075-1081.
- 46-Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241.
- 47- Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, Formosa MF, White AJ, Savarirayan Dart AM, Kingwell BA. Effect of perindopril on large artery stiffness and



aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Oct 3; 298(13):1539-47.

48- *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008 Jun; 51(6):590-55

Ferguson JM, Minas J, Siapantas S, Komesaroff PA, Sudhir K.

49- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-74.

50. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-71.

51. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90:2126-46.

52. Davies MJ. The composition of coronary artery plaque. *N Engl J Med* 1993; 69:377-81.

53. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:326-40.

54. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW, et al. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990; 70:1177-209

55. Clowes AW, Clowes MM, Fingerle J, Reidy MA. Regulation of smooth muscle cell growth in injured artery. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989; 14:12-15.

56. Clemmons DR. Exposure to platelet-derived growth factor modulates the porcine aortic smooth muscle cell response to somatomedin-C. *Endocrinology*, 1985; 117:77-83.

57. Bevilacqua MP, Gimbrone MA Jr. Modulation of endothelial procoagulant and fibrinolytic activities by inflammatory mediators. In: Ryan US, ed. *Endothelial Cells*, Boca Raton, FL: CRC Press; 1988; 107-118

58. Beasley D, Cohen RA, Levinsky NG. Interleukin 1 inhibits contraction of vascular smooth muscle. *J Clin Invest*. 1989; 83:331-5.

59. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res.* 1988;62:749-56.
60. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation.* 1985;71:699–708.
61. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1262–1275.
62. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation.* 1996;93:1354–1364.
63. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J.* 1985;53:363–373.
64. Ge J, Chirillo F, Schwedtmann J, et al. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart.* 1999;81:621–627.
65. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 1995;91:2844-2850.
66. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994;94:2493-2503.
67. Galis ZS, Sukhova GK, Kranzhofer R, Clark S, Libby P. Macrophage foam cells from experimental atheroma
68. Sward K, Mita M, Wilson DP, et al. The role of RhoA and Rho-associated kinase in vascular smooth muscle contraction. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:66-72.
69. Van Nieuw Amerongen GP, van Hinsbergh VW. Cytoskeletal effects of rho-like small

guanine nucleotide-binding proteins in the vascular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:300-11.

70. Marui N, Offermann MK, Swerlick R, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1993;92:1866-74.

71. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315:1046-51.56

72. Schnitzer JE. Caveolae: from basic trafficking mechanisms to targeting transcytosis for tissue-specific drug and gene delivery in vivo. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;49:265-80.

73. Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2000;1:31-9.

74. Masumoto A, Hirooka Y, Shimokawa H, et al. Possible involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertension in humans. *Hypertension.* 2001;38:1307-10.

75. Ettenson DS, Koo EW, Januzzi JL, et al. Endothelial heparan sulfate is necessary but not sufficient for control of vascular smooth muscle cell growth. *J Cell Physiol.* 2000;184:93-100

76. Hanemaaijer R, Koolwijk P, le Clercq L, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vein and microvascular endothelial cells. Effects of tumour necrosis factor alpha, interleukin 1 and phorbol ester. *Biochem J.* 1993;296:803-9.

77. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J.* 1990;11(suppl E):3-19.

78. Doherty TM, Detrano RC. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int.* 1994;54:224-230.

79. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993;91:1800-1809

80. Schmid K, McSharry WO, Pameijer CH, Binette JP. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis*. 1980;37:199-210.
81. Hirsch D, Azoury R, Sarig S, Kruth HS. Colocalization of cholesterol and hydroxyapatite in human atherosclerotic lesions. *Calcif Tissue Int*. 1993;52:94-98.
82. Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J*. 1990;266:625-636.
83. Price PA. Gla-containing proteins of bone. *Connect Tissue Res*.. 1989;21:51-60.
84. Deboervanderberg MAG, Van Haarlem LJM, Vermeer C. Vitamin-K-dependent carboxylase in human vessel wall. *Thromb Res*. 1986;(S6):134.
85. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease: the Framingham heart study. *Circulation* 1999;100:354–60
86. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1118-1126.
87. Burke AP, Taylor A, Farb A, et al. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol*. 2000;89(suppl 2):49–53.
88. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation*. 1993;87:1179-1187
89. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28–66.

90. Conti CR, Greene B, Pitt B, Griffith L, Humphries O, Brawley R, Taylor D, Bender H, Gott V, Ross RS. Coronary surgery in unstable angina pectoris. *Circulation* 1971;44(suppl II):II-154.
91. Fowler NO. "Preinfarctional" angina. A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation* 1971;44:755-8.
92. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141:190–199.
93. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004;90:1004–1009.
94. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.
95. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177–1189.
96. Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin N, Bassand JP, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes—the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003;24:1189–1194
97. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey
98. Gibson RS. Non-Q-Wave myocardial infarction: diagnosis, prognosis, and management. *Curr Probl Cardiol* 1988;13:9-71.

99. Nicholson M, Roubin G, Bernstein L et al: Prognosis after initial non Q wave myocardial infarction related to coronary arterial anatomy. *J Am Coll Cardiol* 1983;52:462-465.
100. Willch ST, Stone PH, Muller JE et al. :High risk subgroups of patients with non-Q-wavemyocardialinfarction based direction and severity of ST segment deviation. *Am J Heart J* 1987;114:1110-1118.
101. Circulation 1989;80:1166-75.,33,34). . of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190–1201.
102. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, Peterson ED, Brindis R, Harrington RA, ChristensonRH, Smith SC, Ohman EM, Gibler WB. Improving the care of patients with non-ST-elevationacute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *AcadEmerg Med* 2002;9:1146–1155.
- 103 Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224–227.
104. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430–436.
105. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:1805–1811.
106. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction. The Worcester Heart Attack Study. *JAMA* 1986;255:2774-79.
107. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281: 707–713.
108. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction

- incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;80:40–44.
- Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.
109. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;143:205–216.
110. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103:3062–3068.
111. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333–366.
112. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–366.
105. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365–372.
113. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868–874.
114. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281–291.
116. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73:418–427.
117. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, Kurita A, Nakamura H, Ambrose JA. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:287–291.
118. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986;315:983–989.
119. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349:769–771.

120. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417–424.
121. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804–808.
122. Willerson JT, Libby P, Eidt J, Campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989;80:198-205.
123. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the 'vulnerable' patient. *Circulation* 2004;110:1926–1932.
124. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–1906.
125. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484.
126. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995;92:2058–2065.
127. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006;114:1863–1872.
128. Darne B, Girerd X, Safar M: Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross sectional analysis and a prospective analysis on CV mortality: *Hypertension* 1989;13:392-400.
129. Benetos A, Safar M, et al: Pulse pressure: a predictor of long term cardiovascular mortality in a French male population: *Hypertension* 1997;30:1410-1415.



130. Domanski MJ, Mitchell GF, et al: Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with LV dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:951-958.
131. Boutouyrie P, et al: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 2002;39:10-15.
132. Triposkiadis F, et al: A comparative study of the effect of coronary artery disease on ascending aorta. Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ: Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press* 2004;13:369-375.
133. Vihert AM: Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in coronary heart disease. *Bull World Health Organ* 1976;53:585-596.
134. Mitchell GF, DeStefano AL, Larson MG, et al: Heritability and a genomewide linkage scan for arterial stiffness, wave reflection, and mean arterial pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:194-199.
135. Rajkumar C, Cameron JD, Christophidis N, et al: Reduced systemic arterial compliance is associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:803-808.
136. Roberts WC, Kragel AH, Gertz SD, et al. Coronary arteries in unstable angina pectoris, acute myocardial infarction, and sudden coronary death. *Am Heart J.* 1994;127:1588 –1593.
137. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation.* 1995;92:2157–2162.
138. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, et al. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age fifty: histopathologic comparison with “healthy” subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis.* 2001;155:499 –508.
139. Schmermund A, Denktas AE, Rumberger JA, et al. Independent and incremental value of coronary artery calcium for predicting the extent of angiographic coronary artery disease:

comparison with cardiac risk factors and radionuclide perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:777–786.

140. Schmermund A, Baumgart D, Adamzik M, et al. Comparison of electron-beam computed tomography and intracoronary ultrasound in detecting calcified and non-calcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;81:141–146

141. Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary artery calcium: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: a statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1996;94:1175–1192.

142. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:326–340

143. Schmermund A, Baumgart D, Möhlenkamp S, et al. Natural history and topographic pattern of progression of coronary calcification in symptomatic patients: an electron-beam CT study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:421–426.

144. Shemesh J, Stroh CI, Tenenbaum A, et al. Comparison of coronary calcium in stable angina pectoris and in first acute myocardial infarction utilizing double helical computerized tomography. *Am J Cardiol.* 1998;81:271–275.

145. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J.* 2002;144:1012–1017.

146. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461–469.

147. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224–227.

148. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation:

implementation of new guidelines. *Lancet* 2001;358:1533-8.

149. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998;31:3-11

150. Theroux P, Valentin F. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195-206.

151. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-713.

152. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30:133

153. Thygesen K, Alpert JS, White HD and on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:2173-2195

154. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905-915.

155. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999;84:379-385.

156. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64-71.

157. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, WellensHJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989;117:657–665.
158. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5:365-73.
159. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or non-specific electrocardiograms. ( a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989;64:1087-92.
160. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:574–581.
161. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115:e356–e375.
162. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, CaliffR, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other riskmarkers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction inpatients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Openoccluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108: 275–281.
163. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014–1021.

164. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:437–445.
165. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110: 3206–3212.
166. Weber M, Kleine C, Keil E, Rau M, Berkowitsch A, Elsaesser A, Mitrovic V, Hamm C. Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol* 2006;95:270–280.
167. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Christ M, Perruchoud AP. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1081–1087.
168. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974–980.
169. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:623–629.
170. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 1991;37:695–700.
171. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:29–34.
172. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049–2060.
173. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel

predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110:2342–2348

174. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, et al. Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. FRISK Study Group. *Eur Heart J* 1997;18:762–70.

175. Nyman I, Larsson H, Areskog M, et al. The predictive value of silent ischemia at an exercisetest before discharge after an episode of unstable coronary artery disease. RISC Study Group. *Am Heart J* 1992;123:324–31.

176. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883–1892.

177. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.

178. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693–2700.

179. Wackers FJ, Lie KI, Liem KL, et al: Potential value of thallium-201 scintigraphy as a means of selecting patients for the coronary care unit. *Br Heart J* 41:111-117, 1979

180. Okada RD, Glover D, Gaffney T, et al: Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 77:491-498, 1988

181. Bilodeau L, Theroux P, Gregoire J, et al: Technetium- 99m sestamibi tomography in patients with spontaneous chest pain: Correlations with clinical, electrocardiographic and angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 18:1684-1691, 1991
182. Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, et al: Technetium- 99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 23:1016-1022, 1994
183. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, et al: Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 30:976-982, 1997
184. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, et al: Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 31:1011- 1017, 1998
185. Varetto T, Cantalupi D, Altieri A, et al: Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 22:1804-1808, 1993
186. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, et al: Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med* 29:116-125, 1997
187. Kontos MC, Jesse RL, Anderson FP, et al: Comparison of myocardial perfusion imaging and cardiac troponin I in patients admitted to the emergency department with chest pain. *Circulation* 99:2073-2078, 1999
188. Dirksen MS, Jukema JW, Bax JJ, Lamb HJ, Boersma E, Tuinenburg JC, Geleijns J, van derWall EE, de Roos A. Cardiac multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 2005;95:457–461.
189. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation* 2005;112:2318–23.
- 190- Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;26:1482–7.

191-Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552–7.

192-Leber AW, Knez A, von Ziegler F, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:147–54.

193- Ropers D, Rixe J, Anders K, et al. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64- 60.6-mm collimation and 330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. *Am J Cardiol* 2006;97:343–8.

194-Schuijf JD, Pundziute G, Jukema JW, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography in the noninvasive evaluation of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;98:145–8.

195- Ebara M, Surmely JF, Kawai M, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography for detecting angiographically significant coronary artery stenosis in an unselected consecutive patient population: comparison with conventional invasive angiography. *Circ J* 2006;70:564–65

196- Nikolaou K, Knez A, Rist C, et al. Accuracy of 64-MDCT in the diagnosis of ischemic heart disease. *Am J Roentgenol* 2006;187:111–17.

197- Dorgelo J, Willems TP, Geluk CA, et al. Multidetector computed tomography guided treatment strategy in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a pilot study. *Eur Radiol* 2005;15:708–13.

198-Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al.: A randomized controlled trial of multislice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:863-71.

199- Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, van Pelt N, Cademartiri F, Vourvouri E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2007 Nov;93:1325-6.



200- Yıldız A, Gur M, Yılmaz R, Demirbağ R: The association of elasticity indexes of ascending aorta and the presence and the severity of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 2008;19:311-317. 117. Giannattasio C, Capra A, Facchetti R, et al: Relationship between arterial distensibility and coronary atherosclerosis in angina patients. *J Hypertens* 2007;25: 593-598. 110. Schmitt M, et al: Basal NO locally modulates human iliac artery function in vivo. *Hypertension* 2005;46:227-231.

201-Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874.

202-Yasmin MC, Wallace S, Mackenzie IS, et al: C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-974.

203-Duprez DA et al: Relationship between CRP and arterial stiffness in an asymptomatic population. *J Hum Hypertens* 2005;19:515-519.

204-Booth A, et al: Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;50:581-588.

205-Apostolos A, Athanas B, Georgios S, Katerina A, Konstantinos K, Frederique T, Theodore M: Determinants of arterial stiffness in Greek and French hypertensive men. *Blood Pressure* 2002;11:218-222.

206- Hope SA, Antonis P, Adam D, et al: Arterial pulse wave velocity but not augmentation index is associated with coronary artery disease extent and severity: implications for arterial transfer function applicability. *J Hypertens* 2007;25:2105-2109.

207-Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D. Ascending aortic blood pressure waveform is related to coronary atherosclerosis in hypertensive as well as normotensive subjects. *Blood Press* 2007;16:246-253.

208-Kullo U, Bielak LF, Turner ST, Sheedy PF, et al. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community based study. *Hypertension* 2006;47:174-179.

209-Seong-Mi P, Hong-Seong S, et al: Assessment of arterial stiffness index as a clinical parameter for atherosclerotic coronary artery disease. *Circ J* 2005;69:1218-1222.

210-Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, et al: Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:773-779.

211-Nichols WW, O'Rourke M: *Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, ed 3. London, England: Oxford University Press; 1990. pp.77-142, 216-

212.-Blacher J, Amah G, Girerd X, Kheder A, Ben Mais H, London GM, Safar ME. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 10: 1326 –1334; 1997.

213- Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot "stiffness". *Hypertension* 44: 22–24; 2004.

214.-Nickenig G, Roling J, Strehlow K, Schnabel P, Bohm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 98: 2453–2460; 1998.

215.-Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 100: 1230–1239; 1997.

216-Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:29 –33; 2004..

217-EuroInterv.2005;1:219-227 Georgios Sianos MD, PhD; Marie-Angèle Morel BSc; Arie Pieter Kappetein MD, PhD; Marie-Claude Morice MD; Antonio Colombo MD; Keith Dawkins MD; Marcel van den Brand, MD, PhD; Nic Van Dyck, RN; Mary E Russell, MD; Friedrich W. Mohr, MD; Patric MD, PhD

218- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 13;51:606.98 219-Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA: *The Mechanics of the Circulation*. New York, Oxford University Press, 1978, pp.243-349.

220- Nichols WW, O'Rourke M: *Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, ed 4. London, Arnold, 1998, pp.54-401.

221-Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.

222-Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:148-304

223- Kuzuya M, Asai T, Kanda S, et al. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia*,

224- 433–436, 2001. 33- Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, et al. The effects of changes in the metabolic syndrome detection status affect on arterial stiffening: a prospective study. *Hypertens Res*, 29: 673–678, 2006.

225- Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabetic Medicine*, 9:114–119, 1992.

226- Nickenig G, Rölting J, Strehlow K, et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression

227- Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*

281:634–639; 1999. Mitchell GF, Pfeffer MA, Braunwald E, Rouleau J-L, Bernstein V, Geltman EM, and Flaker GC. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 96: 4254-4260; 1997.

228- Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 88: 980–986; 2001.

230-Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.

231-Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 14: 798-803; 2001.

232-Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavras H, Cupples LA, Myers RH. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham heart study. *Hypertension*

233- Schut AF, Janssen JA, Deinum J, Vergeer JM, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, Witteman JC, van Duijn CM. Polymorphism in the promoter region of the insulin-like growth factor I gene is related to carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *Stroke* 34: 1623-1627; 2003.

234- Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG: Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005;46:454-462.

235- Lakatta EG, Levy D: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. I. Aging arteries: a set up for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-146.

236- Gow BS: The influence of muscular smooth muscle on the viscoelastic properties of blood vessels; in Bergel DH (ed): *Cardiovascular Fluid Dynamics* London Academic Press, 1972, pp66-97.

237- Schachinger V, Britten MB, Zeiher Am: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906.

238-Schmitt M, et al: Basal NO locally modulates human iliac artery function in vivo. *Hypertension* 2005;46:227-231.

- 239- Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874.
- 240-Yasmin MC, Wallace S, Mackenzie IS, et al: C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-974.
- 241- Duprez DA et al: Relationship between CRP and arterial stiffness in an asymptomatic population. *J Hum Hypertens* 2005;19:515-519.
- 242- Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592–596.
- 243-Lemogoum D, Flores G, Van den AbeeleW, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of artery stiffness during betaadrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004;22:511–517.
- 244- Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225–1228.
- 245-Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60:18A–25A.
- 246-Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988;260:2259–2263.
- 247- The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199–226
- 248.-Kaplan K, Davison R, Parker M, Przybylek J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am Cardiol* 1983;51:694–698.
- 249- DePace NL, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med* 1982;142:1806–1809.

250. Roubin GS, Harris PJ, Eckhardt I, Hensley W, Kelly DT. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med* 1982;12:598–602.
- clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.
251. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 13;51:606.98252. Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, et al. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:773–779.
253. Hatsuda S, Shoji T, Shinohara K, et al. Regional arterial stiffness associated with ischemic heart disease in type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2006;13:114–121.
254. *Hypertension Research* **33**, 1162-1166 (November 2010) | doi:10.1038/hr.2010.141
255. Noguchi S, Masugata H, Senda S, Ishikawa K, Nakaishi H, Tada A, Inage T, Kajikawa T, Inukai M, Himoto T, Hosomi N, Murakami K, Noma T, Kohno M, Okada H, Goda F, Murao K. *Tohoku J Exp Med*. 2011;225(3):145-51.
- 256- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):664-7080
- 257- *Heart* 2006;92:759–762. doi: 10.1136/hrt.2005.067934
- 258- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles, 4th edn. London; arnold 1998:418-76.
- 259- Atherosclerosis. 2012 Sep;224(1):195-200. Epub 2012 Jul 20 Acute effects of cigarette smoking on insulin resistance and arterial stiffness in young adults. Seet RC, Loke WM, Khoo CM, Chew SE, Chong WL, Quek AM, Lim EC, Halliwell B. *PLoS One*. 2012;7(8):e38485. Epub 2012 Aug 3.
- 260- Tomochika Y, Okuda F, Tahaka N, et al. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1996, 16:955-962
- 261-. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Aug 30. pii: S0066-782X2012005000080. [Epub ahead of print

262 –Hba1c and CAVÍ chineseese study. Hemoglobin A1c Levels and Aortic Arterial Stiffness: The Cardiometabolic Risk in Chinese(CRC) Study.Liang J, Zhou N, Teng F, Zou C, Xue Y, Yang M, Song H, Qi L.PLoS One. 2012;7(8):e38485. Epub 2012 Aug 3.PMID:22870185[PubMed - in process

263Utilityof hemoglobin A1c for the identification of individuals with diabetes and prediabetes in a Chinese high risk population.Yang C, Liu Y, Li X, Liang H, Jiang X.Scand J Clin Lab Invest. 2012 Sep;72(5):403-9. Epub 2012 May 28.PMID:22640[PubMed - in process]

264 J Atheroscler Thromb. 2012 9 Ağustos. [Epub ahead of print]Glike Hemoglobin Hatta Sigara Diyabetik Yetişkin yılında, Koroner Arter Hastalığı Karmaşıklığı il İlişkilendirilmiş.Ikeda N , Iijima R , Hara H , Moroi M , Nakamura M , Sugi K

265. Central Aortic Stiffness is Increased in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction.. Journal of Cardiac Failure,2009; 15(8):658-664. Kalp Yetersizliği Elektronik Haber Bülteni Yıl: 2 Sayı: 5 / Şubat 2010

266 -Age-related vascular stiffness and left ventricular size after myocardial infarction Am J Hypertens. 2012 Jun 28. doi: 10.1038/ajh.2012.87.

267 -ARYA Atheroscler. 2010 Summer; 6(2): 69–73.

268-Clin Cardiol. 2012 Jan;35(1):26-31. doi: 10.1002/clc.20999. Epub 2011 Nov 14. Comparison of aortic and carotid arterial stiffness parameters in patients with verified coronary artery disease. Gaszner B, Lenkey Z, Illyés M, Sárszegi Z, Horváth IG, Magyar B, Molnár F, Kónyi A, Cziráki A.Heart Institute, Faculty of Medicine, University of Pécs, Hungary