

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT İSKEMİDE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN
DÜZEYLERİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI
YAYGINLIĞI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Abdullah Orhan DEMİRTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Turgut KARABAĞ

ZONGULDAK

2014

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT İSKEMİDE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN
DÜZEYLERİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI
YAYGINLIĞI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Abdullah Orhan DEMİRTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Turgut KARABAĞ

ZONGULDAK

2014

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Akut İskemide İskemi Modifiye Albumin Düzeylerinin Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı İle İlişkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Abdullah Orhan DEMİRTAŞ

Tez Savunma Tarihi : 06/01/2014

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Turgut KARABAĞ

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Turgut KARABAĞ
Üye

Yrd. Doç. Dr. M. Raşit SAYIN
Üye

UYGUNDUR
04/03/2014

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Bakan Vekili



ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile örnek olan, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Turgut Karabağ' a ve Ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa Aydın' a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, değerli hocalarıma Yrd. Doç. Dr. İbrahim Akpınar, Yrd. Doç. Dr. Ziyaeddin Aktop, Yrd. Doç. Yusuf Gürsoy' a

Ayrıca, tezimin tasarımı ve gelişimi sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Muhammed Raşit Sayın' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım, hemşireler ve personellere,

Her zaman her koşulda yanımda olduğunu hissettiren ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili annem ve bana ayaklarımın üzerinde durmayı öğreten ve tezimde de yardımlarından dolayı babam Prof. Dr. Mustafa Demirtaş' a , ayrıca bana her konuda destek olan sevgili kardeşim Dr. Coşkun Özer Demirtaş' a

Benden desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Derya Demirtaş' a teşekkür ederim.

Dr. Abdullah Orhan DEMİRTAŞ

Zonguldak 2014

ÖZET

Demirtas A. O. Akut İskemide İskemi Modifiye Albumin Düzeylerinin Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı İle İlişkisi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2014.

Giriş: Akut koroner sendromlarda koroner arter hastalığının yaygınlığının hastalığın prognozunu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Koroner anjiyografi öncesi hastalığın yaygınlığının noninvaziv olarak tahmin edilmesi, gerek hastaya yaklaşım açısından gerekse tedavi yöntemlerinin tercihi konusunda faydalı olabilmektedir. İskemi modifiye albumin (İMA) son yıllarda üzerinde araştırmalar yapılan nispeten yeni bir molekül olup miyokardiyal iskemi sırasında yükseldiği bilinmektedir. Çalışmamızda yüksek riskli kararsız angina pectoris/ST yükselmesi miyokard infarktüsünde (USAP/NSTMI) İMA düzeylerinin koroner arter hastalığının yaygınlığını ön görüp ön göremeyeceğini araştırdık.

Materyal-Metod: Çalışmamıza USAP/NSTMI ile acil servise başvuran ve koroner anjiyografi yapılan 65 hasta dahil edildi (40 E, 25 K; yaş ortalaması 59.7±12.1 yıl). Hastalar göğüs ağrısının ilk 3 saatinde başvurmuşlardı ve troponin düzeyleri normal veya hafif derecede yüksekti. Tüm hastaların koroner anjiyografilerinden Gensini skor indeksi ile koroner arter hastalığı yaygınlığı hesaplandı. Çalışmada gruplar hem ciddi KAH (herhangi bir damarda veya onun yan dalında arteriyel lümenin %50 ve üzeri daralması) ve ciddi KAH saptanmayan (kontrol) grup olarak hemde Gensini skoruna göre [düşük (<24), orta (24-54) ve yüksek (>54)] ayrıldı. Acil servise başvuru anında alınan venöz kandan kardiyak biyomarkırlar (CK—MB, troponin), BNP, CRP, lipid paneli ve tam kan sayımı yapıldı. Anjiyografi sırasında alınarak depolanan kanlardan ELISA yöntemi ile iskemi modifiye albümin düzeyleri ölçüldü. Gensini skoru ile İMA ve diğer laboratuvar parametreleri (troponin, brain natriüretik peptid, CRP) arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Koroner anjiyografi yapılan 65 hastadan 51'inin en az 1 damarında kritik darlık tespit edildi. Hastalar ciddi KAH 51 hasta (33 E, 18 K; yaş ort. 62.1±10.6 yıl) ve 14 hastada ise nonkritik KAH (7E, 7K; yaş ort. 51.3±13.8 yıl) olmak üzere ayrıldı. Gensini skorları kritik darlık tespit edilenlerde 32.5 (4-162), nonkritik darlık tespit edilenlerde 5.5 (2-10.5) idi. Her iki grubun İMA değerleri kıyaslandığında kritik

darlık tespit edilenlerde [ciddi KAH grubu median 206; (8-1131)], edilmeyenlere göre [ciddi KAH olmayan grup; median 23; (2-123)] anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).BNP değerleri de kritik darlık tespit edilenlerde edilmeyenlere göre anlamlı olarak yüksekti [median: 90; (3-614.6) karşın 36.4 (7.1-121.3); $p=0.012$]. Troponin değerleri her iki grupta benzerdi.

Gensini skoruna göre gruplar ayrıldığında; gruplar arasında [düşük Gensini skoru olan (25 hasta; 13 K, 12 E; yaş ort. 57.7 ± 17.7 yıl), orta Gensini skoru olan grup (24 hasta 6 K, 18 E, yaş ort. 59.4 ± 9.5 yıl), yüksek Gensini skoru olan grup (16 hasta; 6K, 10E; yaş ort. 62.8 ± 9.1 yıl)] demografik veriler açısından fark yoktu. Yüksek Gensini skoru olanlarda düşük ve orta Gensini skoru olanlara göre BNP düzeyi anlamlı olarak yüksekti ($p=0.005$). İMA, CRP düzeyleri açısından fark yoktu. Korelasyon analizinde Gensini skoru ve İMA ile yaş arasında zayıf korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=0.25$, $p=0.05$; $r=0.28$, $p=0.03$). Gensini skoru ile en iyi korelasyon gösteren parametre BNP değeri idi ($r=0.44$; $p=0.02$).

Sonuç: Akut koroner sendrom tanısı ve tedavisinde koroner arter hastalığının yaygınlığını ve derecesini bilmek önemlidir. Çalışmamızdan çıkan sonuç KAH tanısında sensitivitesi ve spesifitesi önemli olmakla beraber İMA'nın ciddi KAH'ı gösterebileceği ancak KAH yaygınlığını ön görmede anlamlı bir biyobelirteç olmadığıdır. KAH yaygınlığını değil ama tek damarda bile olsa kritik KAH'ı göstermede İMA değerli bir molekül olabilir. BNP düzeyleri hem KAH ciddiyetini hem de yaygınlığını göstermede daha önemli bir molekül olabilir. Bu moleküllerle ileride yapılacak daha geniş ölçekli parametreler bu konuya ışık tutabilir.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, Gensini skoru, iskemi modifiye albumin, brain natriüretik peptid.

ABSTRACT

Demirtas A. O. The Relationship Between Ischemia Modified Albumin Levels And Extend Of Coronary Artery Disease In Acute Coronary Syndromes Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology Thesis, Zonguldak, 2014.

Objective: The extent of coronary artery disease (CAD) in acute coronary syndromes has been known to affect the prognosis of the disease. To estimate the extent of the CAD before coronary angiography with non-invasive treatment methods might be useful in our choice in terms of the approach. Ischemia modified albumin (IMA) is a relatively new molecule which rises during myocardial ischemia according to the researches that was made in recent years. In our study, IMA levels in patients with unstable angina pectoris and NSTEMI were evaluated and whether IMA levels could be a predictor of the extent of coronary artery disease or not.

Materials and Methods: Sixty five patients admitted to the emergency room with unstable angina pectoris (40 M, 25 F; median age 59.7; ± 12.1 years) were included in this study. Patients were admitted to hospital in the first 3 hours of chest pain, with normal or slightly higher troponin levels. Coronary angiography was performed in all patients and the results were calculated by Gensini score index. In the study the groups were divided into 2 groups as control and severe Coronary artery disease group, and also into 3 groups by Gensini scoring index [low (<24), medium (24-54) ve high(>54)].

Cardiac biomarkers, BNP, CRP, lipid panel and complete blood count were evaluated by the venous blood taken from the patients after admission to emergency department. Blood samples taken during the coronary angiography procedure were evaluated by ELISA for Ischemia modified albumin (IMA). The relationship between IMA and other laboratory parameters (troponin, brain natriuretic peptide, CRP) were evaluated by Gensini score index.

Results: Amongst 65 patients underwent coronary angiography, in 51 patients, critical stenosis of at least one artery were revealed. Patients were divided into two groups as severe CAD group [(n=51) (33 M, 18 F, mean age. 62.1 ± 10.6 years)] and noncritical CAD [(n=14) (7M, 7F, mean age. 51.3 ± 13.8 years)]. Median

Gensini scores were 32.5 (4-162) in patients with critical stenosis, and 5.5 (2-10.5) in patients with noncritical stenosis. IMA levels were significantly higher in patients with critical stenosis [severe CAD group median 206; (8-1131)], [the control group median 23; (2-123)] ($p < 0.001$). BNP levels were significantly higher in patients with critical stenosis [severe CAD group median: 90; (3- 614.6), the control group median 36.4; (7.1-121.3) ; $p = 0.012$]. Troponin values were similar in both groups. There were no demographic difference between the groups identified by the Gensini scoring index [Low Gensini score group (25 patients; 13 F, 12 M; mean age 57.7 ± 17.7 years), medium Gensini score group (24; 6 F, 18 M; mean age 59.4 ± 9.5 years), high Gensini score group (16 patients; 6 F, 10 M; mean age 62.8 ± 9.1 years)] . BNP levels significantly higher in the high Gensini score group than the low and medium groups ($p=0.005$) . CRP and IMA levels were similar. In the correlation analyses of the Gensini score, IMA and age; there was a weak correlation ($r=0.25$, $p=0.05$; $r=0.28$, $p=0.03$) . The parameter best correlated with Gensini score was BNP level ($r = 0.44$, $p = 0.02$) .

Conclusion: It is important to know the extent and degree of coronary artery disease, for diagnosis and treatment of acute coronary syndrome. According to the results of our study, IMA is useful for differentiation of severe coronary artery disease, but it is not useful for the estimation the extent of coronary artery disease. IMA can be a valuable molecule, even in critical single vessel of CAD, but can not show us the prevalence of CAD Both in extent and severity of CAD, BNP is a more important molecule than IMA. Further larger scale parameters with these molecules may shed light on this issue.

Key words: Coronary artery disease, Gensini score, ischemic modified albumin, brain natriuretic peptide.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| ÖNSÖZ | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER..... | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | x |
| TABLO DİZİNİ..... | xiii |
| ŞEKİL DİZİNİ..... | xiv |
| GRAFİK DİZİNİ | xv |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Ateroskleroz Fیزیopatolojisi | 2 |
| 2.2. Koroner Arter Hastalığı İçin Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler | 7 |
| 2.3. Aterosklerotik Kalp Hastalığının Klinik Prezantasyonları | 13 |
| 2.3.1. Kararlı Angina | 13 |
| 2.3.2. Akut Koroner Sendromlar | 13 |
| 2.3.3. Kararsız Angina (USAP)..... | 13 |
| 2.3.4. ST Segment Yükselmesi olan Miyokard İnfartüsü (STEMI)..... | 15 |
| 2.3.5. ST Yükselmesi olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)..... | 15 |
| 2.3.6. Prinzmetal Angina Pectoris | 16 |
| 2.4. Koroner Arter Hastalığı Tanı Yöntemleri..... | 17 |
| 2.4.1. Klinik Değerlendirme (Anamnez ve Fizik muayane) | 17 |
| 2.4.2. Görüntüleme | 17 |
| 2.5. İskemi Modifiye Albumin (İMA)..... | 25 |
| 2.6. Albumin-Kobalt Bağlanma Testi | 29 |
| 2.7. Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığını Göstermek için Kullanılan Skorlama Testleri ve Gensini Skorlaması | 29 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 32 |
| 3.1. İstatistiksel Analiz | 34 |
| 4. BULGULAR | 35 |

| | |
|---|----|
| 4.1. Olguların Demografik Özellikleri | 35 |
| 4.2. Olguların Laboratuvar Bulguları | 36 |
| 4.3. İMA, Troponin, CRP, BNP değerleri | 38 |
| 4.4. Sistolik Fonksiyonlar | 41 |
| 4.5. Gensini Skorlarının Gruplarda Kıyaslanması | 41 |
| 4.6. Gensini Skoru ile İMA, BNP, CRP ve Troponin Düzeylerinin İlişkisi..... | 43 |
| 5. TARTIŞMA..... | 45 |
| 6. SONUÇLAR..... | 50 |
| 7. KAYNAKLAR | 51 |
| 8. EKLER | 64 |
| Ek 1: Etik Kurul Onayı..... | 64 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------------------------------|---|
| AHA | : Amerika Kardiyoloji Derneği |
| AKS | : Akut koroner sendrom |
| Ark | : Arkadaşları |
| AS | : Ateroskleroz |
| ATP 3 | : Yetişkin tedavi paneli 3 |
| BT | : Bilgisayarlı tomografi |
| CAD | : Koroner arter hastalığı |
| CK | : Kreatin kinaz |
| CK-MB | : Kreatin Kinaz M Bandı |
| COX 2 | : Siklooksijenaz-2 |
| CRP | : C-reaktif protein |
| Dk | : Dakika |
| DM | : Diyabettus mellutus |
| DTT | : Dithiothretiol |
| E | : Erkek |
| EKG | : Elektrokardiyografisi |
| ESC | : Avrupa Kardiyoloji Derneği |
| F | : Female |
| FDA | : Amerika Gıda ve İlaç Dairesi |
| H ₂ O ₂ | : Hidrojen peroksit |
| HDL | : Yüksek dansiteli lipoprotein |
| H-FABP | : Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein |
| hs CRP | : Yüksek duyarlıklı CRP |
| HT | : Hipertansiyon |
| ICAM | : İntersellüler adezyon molekülleri |
| IV | : İntravenöz |
| IVUS | : Intravasküler ultrasonografi |
| İKH | : İskemik kalp hastalığı |
| İMA | : İskemi modifiye albumin |
| İSA | : İnsan serum albumini |

| | |
|----------------|---|
| K | : Kadın |
| KABG | : Koroner arter bypass grefti |
| KAG | : Koroner anjiyografi |
| KAH | : Koroner arter hastalığı |
| KMRG | : Kalbin manyetik rezonans görüntülemesi |
| LD | : Laktik dehidrogenaz |
| LDH | : Laktik dehidrogenaz |
| LDL | : Düşük dansiteli lipoprotein |
| Lp a | : Lipoprotein a |
| M | : Male |
| MCP-1 | : Monosit kemoatraktan protein-1 |
| M-CSF | : Makrofaj-koloni uyarıcı faktör |
| Mİ | : Miyokard infarktüsü |
| MSBT | : Multidedektörlü bilgisayarlı tomografi |
| MTHFR | : Metilen tetrahidrofolat redüktaz |
| NIRS | : Near infrared spectroscopic |
| NO | : Nitrik oksit |
| NSTEMI | : ST yükselmesiz miyokard infarktüsü |
| OCT | : Optik koherans tomografi |
| OH- | : Hidroksil |
| ORT | : Ortalama |
| PKG | : Perkütan koroner girişim |
| PPAR- α | : Peroksizom proliferatör aktive reseptör α |
| pro-MBP | : pro-eozinophil major basic proteini |
| RPM | : Dakikadaki devir sayısı |
| SGOT | : Serum glutamic oxaloacetic transaminase |
| SİA | : Sol inen koroner arter |
| SPSS | : Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi |
| STEMI | : ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü |
| TEKHARF | : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri |
| TG | : Trigliserid |
| TIMI | : Thrombolysis In Myocardial Infarction |

| | |
|------|--|
| TK | : Total kolesterol |
| TNF | : Tümör nekrozis faktör |
| USAP | : Kararsız angina |
| VCAM | : Damarsal Hücre Adhezyon Molekülleri |
| VLDL | : Çok düşük dansiteli lipoprotein |
| WMSI | : Ekokardiyografide Duvar hareket skorlama indeksi |

TABLO DİZİNİ

| <u>Tablo</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|---------------------|
| Tablo 1: ATP III ve TKD 2002 Kılavuzu KAH Majör Risk Faktörleri | 8 |
| Tablo 2: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri..... | 10 |
| Tablo 3: Kararsız angina pektorisli hastalarda risk sınıflandırması | 14 |
| Tablo 4: Miyokardiyal Enfarktüs Tiplerinin Klinik Sınıflaması | 16 |
| Tablo 5: Akut koroner sendrom ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar .. | 16 |
| Tablo 6: Efor Testi Endikasyonları..... | 19 |
| Tablo 7: Egzersiz testinde kötü prognoz ve çok damar hastalığı | 19 |
| Tablo 8: Miyokard infarktüsünde kardiyak belirteçlerin serum düzeyindeki değişimleri | 22 |
| Tablo 9: Akut koroner sendrom dışında Troponin yüksekliğine neden olabilecek durumlar | 24 |
| Tablo 10: Gensini Skorlaması | 31 |
| Tablo 11: Kritik KAH tespit edilenlerle edilmeyenlerin (kontrol) demografik özellikleri..... | 35 |
| Tablo 12: Hafif, orta, yüksek Gensini skoru olan grupların demografik bulguları | 36 |
| Tablo 13: Hafif, orta, yüksek Gensini skoru olan gruplarında laboratuvar bulguları .. | 37 |
| Tablo 14: İMA, Troponin, CRP, BNP düzeylerinin kritik KAH tespit edilenlerle edilmeyenler arasında kıyaslanması | 38 |
| Tablo 15: Hafif, orta ve yüksek Gensini skoru olan gruplarda İMA, Troponin, CRP, BNP düzeylerinin kıyaslanması. | 40 |
| Tablo 16: Kritik ve kritik olmayan KAH grubunda Gensini skoru bulguları | 42 |
| Tablo 17: Çalışma grubunda Gensini skoruna etki eden değişkenlerin regresyon analizi | 44 |

ŞEKİL DİZİNİ

| <u>Şekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Şekil 1: A. Normal koroner arter duvarı (üstte) ve arter duvarında ateroma gelişmesi (altta). B. Ateromatoz plağın başlangıçtaki lezyondan kompleks ve rüptüre olmuş plağa progresyonu. | 6 |
| Şekil 2: Aterotrombotik Dinamik Fizyopatoloji: Plak rüptüründen akut miyokardiyal iskemik sendromlara progresyonu | 7 |
| Şekil 3: Normal insan serum albuminin biyokimyasal yapısı | 26 |
| Şekil 4: Serbest radikal oluşumu | 27 |
| Şekil 5: İskemi modifiye albumin oluşumu | 28 |
| Şekil 6: Kardiyak belirteçlerin zamansal değişimi | 29 |

GRAFİK DİZİNİ

| <u>Grafik</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|---------------------|
| Grafik 1: CRP' nin ciddi KAH grubu ile kontrol grubunda dağılımı | 38 |
| Grafik 2: BNP'nin Ciddi KAH grubu ile kontrol grubunda dağılımı | 39 |
| Grafik 3: Troponinin Hafif, orta, yüksek Gensini skoru olan gruplar arasında dağılımı . | 40 |
| Grafik 4: BNP düzeylerinin hafif, orta, yüksek Gensini skoru olan gruplar arasında dağılımı..... | 41 |
| Grafik 5: İMA 'nın Ciddi KAH ile kontrol grubu arasındaki dağılımının grafiği | 42 |
| Grafik 6: İMA'nın Hafif, orta, yüksek Gensini skoru olan gruplar arasında dağılımının grafiği | 43 |

1. GİRİŞ

AKS' den kuşkulanan hastalarda ilk tanısıl araç istirahat sırasında çekilen 12 derivasyonlu elektrokardiyogramdır (EKG) (39). Takibinde noninvazif testlerden ekokardiyografi, biyokimyasal belirteçler pratik hayatımızda sıkça kullanılmaktadır. Miyokard İnfarktüsün (MI) tanısında çeşitli biyobelirteçler olmasına rağmen kararsız angina-unstabil angina pektoris (USAP) tanısında ve koroner arter hastalığının (KAH) yaygınlığını göstermede çoğu laboratuvar testleri yetersiz kalmaktadır. Non invazif testlerden bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans koroner anjiyografi pratik testler olmalarına rağmen ulaşılması zordur ayrıca pahalı işlemlerdir. Koroner arter hastalığının yaygınlığının tahmin edilmesi koroner arterlerin görüntülenmesinden önce gerek tetkik gerekse de tedavi açısından önem arz etmektedir. CT-KAG sırasında yapılan gerek görüntüleme gerekse de kalsiyum skorlaması ile ayrıca da konvansiyonel koroner anjiyografi (KAG) ile yaygınlık rahatlıkla anlaşılabilir. Ancak KAG invazif bir işlem olup nihayetinde bir lümenografidir sadece lümeni tıkayan ve daraltan plakları göstermede işe yarar, yaygınlığını göstermede zaman zaman yetersiz kaldığı noktalar vardır. İnvaziv ultrason (IVUS) veya optik koherans tomografi (OCT) ile koroner anjiyografi ile kombine edildiğinde yaygınlığı göstermede doğruluk oranını belirgin derecede yükseltmektedir (51,92). Bu testler de ulaşılması zor ve pahalı testlerdir. Bu yüzden iskemik kalp hastalığı yaygınlığını göstermek için kolay ulaşılabilen, ucuz, noninvazif biyobelirteçlere halen ihtiyaç duyulmaktadır.

İskemik modifiye albumin iskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişikliğe uğraması sonucu oluşan albümindir. Özellikle son zamanlarda hakkında çok sayıda araştırma yapılmış olup pratikte kullanılmayan fakat hakkında bir çok çalışma yapılmış ve miyokardiyal iskemi sırasında yükseldiği bilinen biyobelirteçtir (64,71-73). FDA tarafından da onay almış olan bu belirtece olan ilgi son zamanlarda giderek artmakta, çeşitli hastalıkların tanısında bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı tartışılmaktadır. Biz de bu çalışmamızda yüksek riskli kararsız angina pektoris-ST yükselmez miyokard infarktüsülü (USAP/NSTMI) hastalarda invaziv tanısıl yöntemler yapılmadan önce İMA düzeylerinin koroner arter hastalığının yaygınlığını öngörüp öngöremeyeceğini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş ülkelerde halen en önemli halk sağlığı problemi olup sıklığı giderek artmaktadır (1,2). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2002 yılı için hazırladığı raporda ölüm nedenleri arasında KAH ilk sıradaki yerini korumaktadır (3). Ülkemizde de bu durum farklı değildir. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre, halkımızda yaklaşık olarak yılda toplam 230 bin yeni koroner olayın gerçekleştiği, yılda 160 bin erkek ile 120 bin kadının öldüğü, koroner kökenli ölümlerin yaklaşık 66.000 erkek ile 61.000 kadında meydana geldiği tahmin edilmektedir (4). Koroner kalp hastalığına yakalanan hasta sayısı zamanla artış göstermesine rağmen son kırk beş yılda tanı, tıbbi ve cerrahi tedavi ile korunma yöntemlerindeki önemli gelişmeler sonucu KAH'a bağlı ölümler istatistiki olarak büyük oranda azalmıştır (5).

Koroner arter hastalığında altta yatan en önemli mekanizma aterosklerozdur (AS). Ateroskleroz, çocukluk döneminde başlar ve bu dönemde bile en erken lezyonu olan yağlı çizgiler aortada görülebilir. Ateroskleroz, arter intimasında kandan giren aterojenik lipoproteinlerin birikmesiyle oluşan karmaşık, inflamatuvar ve fibroproliferatif bir olaydır (6).

2.1. Ateroskleroz Fiziopatolojisi

Normal arter duvarı, en içte bulunan ve lümeni çevreleyen tunika intima, düz kas hücrelerinden oluşan tunika media ve bağ dokusu tabakası olan tunika adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Endotelial hücreler, makrofajlar, trombositler, düz kas hücreleri ateroskleroz fiziopatolojisinde rol alır.

Ateroskleroz fiziopatolojisi ile ilgili bir çok tez kabul edilir ama özellikle moleküler tıbbın gelişimi ile en çok kabul edilen hipotez Ross ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış olan "hasara yanıt" hipotezidir. Bu hipoteze göre aterosklerotik sürecin temel tetikleyicisinin endotel disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir (7).

Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar gibi birçok etken endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi

(hiperlipidemi, sigara, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) vb.) endotel disfonksiyonu ile ilişkilidirler. Endotel disfonksiyonu; tek sıra hücrelerden oluşan endotel tabakasının kan ile damar duvarı arasındaki bariyer olma özelliğinin, seçici geçirgenliğinin ve antitrombotik yapısının bozulmasıdır. Bunun sonucu olarak gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Endotel disfonksiyonu ile birlikte endotel permeabilitesinde değişiklikler, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaaktif madde ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur. Endotel disfonksiyonu, önemli hücrel etkileşimlere neden olmakta ve aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır. Endotelyal dengenin bozulmasıyla, endotel geçirgenliği, vazokonstriksiyon, koagülasyon mekanizmaları etkilenip, inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonlar tetiklenmektedir. Nitrik oksit (NO) aktivitesinin azalması da, endotel disfonksiyonunun en erken ve önemli belirteçlerinden birisidir (8). Endotel hasarıyla birlikte küçük lipoprotein partikülleri intima içinde birikmekte, bu partiküller arter intimasının yapısında bulunan proteoglikanlara bağlanmaktadır. Bu da onların intimada kalış süresinin uzamasına, oksidatif veya diğer kimyasal modifikasyonlara eğiliminin artmasına neden olmaktadır (9,10). Aterosklerotik lezyon oluşumunun erken evresinde diğer bir basamakta lökositlerin intimada toplanması ve birikimidir. Normal endotel hücreleri genellikle lökositlerin adezyonuna direnç gösterirler. Endotel hasarı başladıktan sonra lökositler endotele yapışırlar. Endotel hücre yüzeyinde belli bazı lökosit adezyon moleküllerinin selektinler, intersellüler adezyon molekülleri (ICAM), damarsal hücre adezyon molekülleri (VCAM) ekspresyonu, monositler ve T lenfositlerinin endotele adezyonunu düzenlemektedir. Bu adezyon molekülleri lökositlerin endotel hücrelerine daha kolay tutunmasını sağlamaktadırlar. Endotel hücrelerine tutunan lökositler, kemokinler ve çeşitli kemoatraktan moleküller [örnek olarak monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)] yardımıyla intimaya göç etmeye başlarlar. İntima içine geçtikten sonra monositler makrofajlara dönüşmekte ve makrofaj-koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) etkisiyle yüzeylelerinde çöpçü reseptörler belirlemektedir. M-CSF aracılığıyla lipidler hücre içine alınır ve monositler çoğalıp, farklılaşarak makrofaj köpük hücrelerine dönüşürler. Endotel hücreleri altına yerleşen makrofaj köpük hücreleri ve T hücrelerinden oluşan bu karakteristik lezyon, aterosklerozun ilk lezyonu olarak bilinen yağlı çizgidir (8). Yağlı çizgi içerisindeki T

hücreleri aktive olurlar ve damar duvarının kendi hücreleriyle birlikte çeşitli sitokinler (tümör nekrozis faktör, interferonlar), fibrojenik mediatörler ve büyüme faktörleri salgırlar. Bunlar düz kas hücre göçü ve proliferasyonunun gerçekleşmesine aracılık ederler ve etraflarında yoğun bir ekstraselüler matriks oluşmasını sağlarlar. Media tabakasındaki düz kas hücreleri inflamatuvar uyarıya yanıt olarak, özelleşmiş enzimleri vasıtasıyla elastin ve kollajeni yıkar. Böylece düz kas hücreleri internal elastik laminayı aşarak intima altına göç ederler. Aynı zamanda bu düz kas hücreleri, daha fazla monosit toplanmasını sağlayan faktörler de salgırlar (8,11).

Plağın makrofaj-lipid içeriği; T lenfositler ve düz kas hücreleri, ekstrasellüler matriks proliferasyonu, subintimal bölgeye hücre göçü, fibröz doku yapımıyla kısır bir döngüye girerler. Bu süreç sonunda intimal kalınlaşma ve ara lezyonlar oluşup, aterom yeniden yapılır. Salgılanan kemoatraktan maddelerle lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgırlar. İnterlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olurlar (7). Sonuçta, ateroskleroz lezyonunun en ileri biçimi olan, lipidler ve nekrotik dokudan oluşan çekirdek ile bunu örten fibröz başlıkla karakterize fibröz plak oluşur. Nekrotik çekirdek, lipid içeriğini plağa boşaltarak apoptoz ve nekroza uğrayan makrofajlardan oluşmaktadır. Fibröz başlıkta ise mediadan intimaya göç eden düz kas hücreleri, kollajen fibrilleri, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar bulunur (12). Aterosklerotik plaklarda, fibröz plağın rüptürü olmasıyla komplike lezyonlar oluşur. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak komplike lezyonlardan kaynaklanmaktadır.

Aterosklerotik süreci kategorize etmek amacıyla, ateroskleroz lezyonlarının ilerleme sürecindeki morfolojik ve fizyolojik değişikliklerle, klinik sonuçlar bütünleştirilerek 1995 yılında Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) tarafından lezyonlar sekiz farklı tipe ayrılmıştır (13).

Tip I Lezyon: En erken evrede görülen lezyonlardır. Minör lipid birikimi ve seyrek makrofaj kökenli köpük hücreleri ile karakterizedirler. Koroner arterlerde bu lezyonlar çoğunlukla adaptif intimal kalınlaşmalar ile birlikte bulunurlar.

Tip II Lezyon: Makrofaj kökenli köpük hücreleri tip II lezyonlarda daha fazla sayıda bulunurlar ve arterlerin iç yüzeyinde sarı, yüzeyden kabarık olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde görünürler. Bu lezyonlar az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipid ile dolu düz kas hücrelerini de ihtiva ederler.

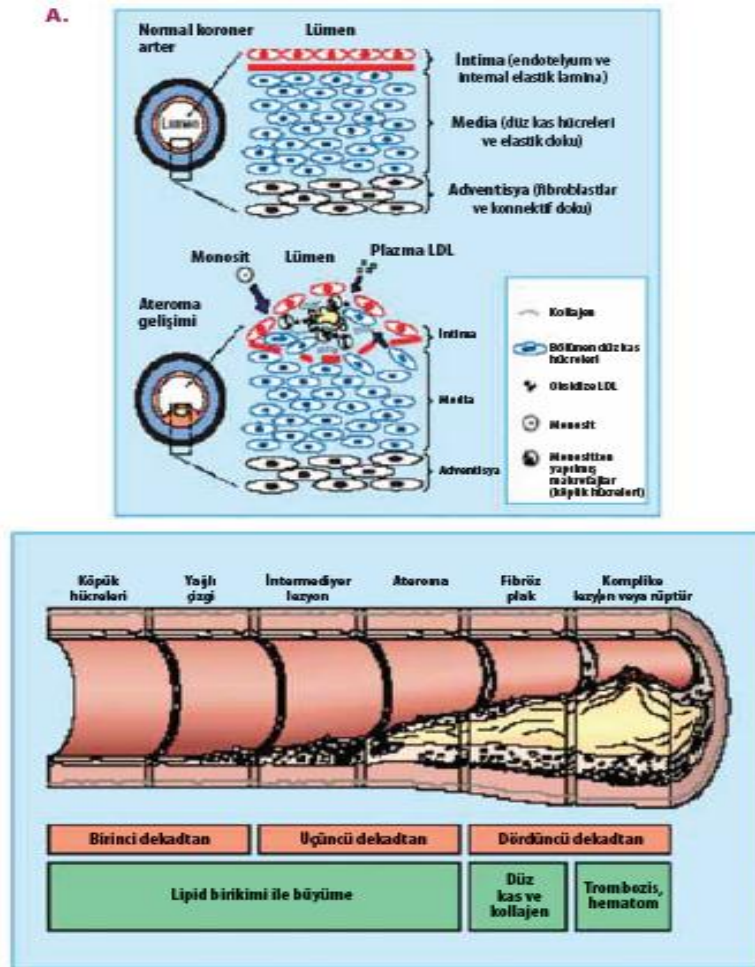
Tip III Lezyon: Patolojik olarak aterosklerotik plak veya ateromun ilk olarak fark edildiği evredir. Tip II lezyonlarla arasındaki en önemli fark, küçük ekstrasellüler lipid birikintilerinin varlığıdır. Lipid birikintileri ekstrasellüler matriksi genişletir ve intimanın hücresel organizasyonunu bozar. Tip III lezyonların varlığının, ileride ortaya çıkabilecek klinik hastalığı öngördüğüne inanılmaktadır.

Tip IV Lezyon: Tip IV lezyonlarda ekstrasellüler lipid miktarı, kolesterol birikintileriyle dolu hücreden yoksun bir havuz oluşturacak şekilde artmıştır. Lipid çekirdek inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş olup düz kas hücreleri ile bağ dokudan oluşan ince bir tabaka ile kaplanmıştır. Adventisyal vaza vazorumlar, plağın derin kısımlarına doğru gelişmeye başlar. Bu evrede arter, lümen volümünü korumak amacıyla yeniden şekillenir. Damarın dış konturu oval hale gelir ve bu nedenle bu lezyonların anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur.

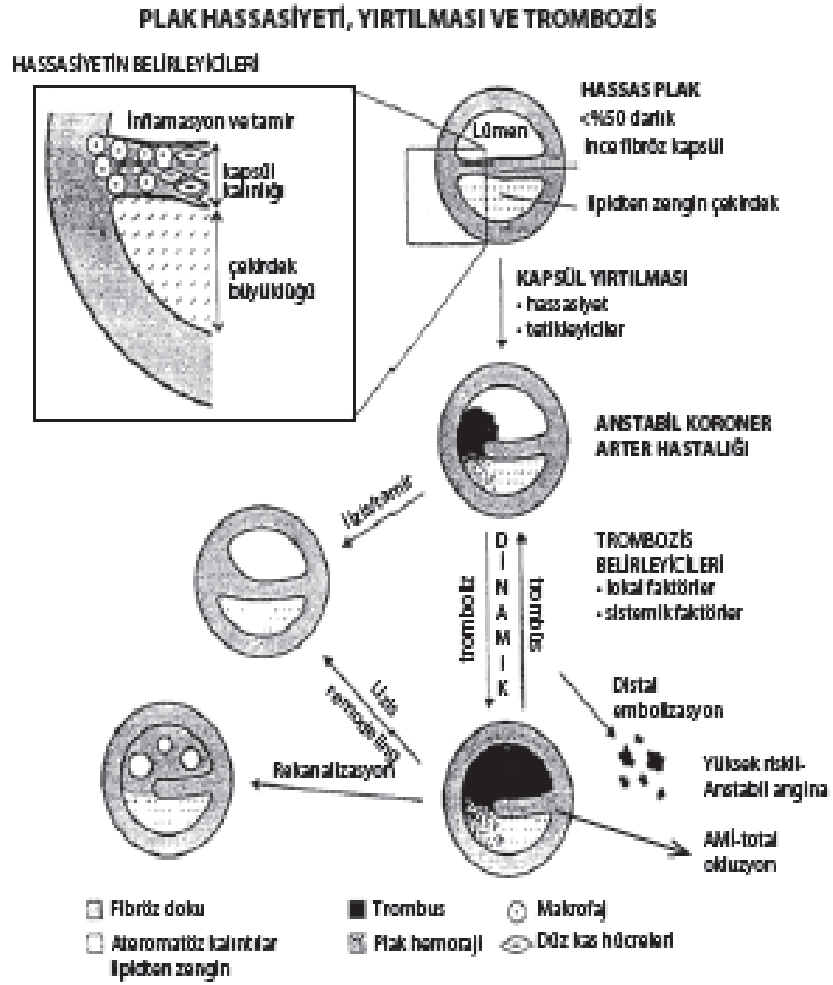
Tip V Lezyon: Tip IV lezyonlardaki, lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokunun artışı ile karakterizedir. Buradaki fibrozize, çoğalan kollajen, proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini salgılayan düz kas hücreleri neden olmaktadır. Kollajen, genellikle bu lezyonların baskın özelliği haline gelmektedir ve plak hacminin çoğunu oluşturmaktadır. Plak içine kılcal damar gelişimi, tip IV lezyonlarla kıyaslandığında daha belirgindir. Tip V lezyonlar genelde, arterin yeniden şekillenme ile kompanse edebileceğinden çok daha büyük olduğundan, lümen daralmasına neden olurlar. Plak rüptürlerinin çoğu bu tip lezyonlarda ortaya çıkmaktadır. Rüptüre açık tip V lezyonlarda tipik olarak, plak ve çevre normal intima arasındaki sınır bölgesinde ince bir fibröz tabaka bulunmaktadır.

Tip VI, VII, VIII Lezyonlar: Tip VI lezyonlar, trombotik birikintiler veya kanama ihtiva eden plaklardır. Tip VI lezyonların oluşmasındaki en önemli neden

plak rüptürüdür. Subendotelial fibröz dokuda yırtılmalar ve ülserasyonlar sık olarak görülmektedir. Akut miyokardiyal infarktüs ve kararsız angina pectoris gibi klinik olayların ortaya çıkması çoğunlukla tip VI lezyonlara bağlıdır. Tip VII ve tip VIII lezyonlar, çok az miktarda lipid içeren ya da hiç lipid içeriği olmayan, kalsiyum birikintileri (tip VII lezyonlar) veya baskın olarak kollajenden (tip VIII lezyonlar) oluşan ileri evredeki plaklardır. Tip VIII lezyonlar, tip V ve VI lezyonlara göre daha kararlıdır (14).



Şekil 1: A. Normal koroner arter duvarı (üstte) ve arter duvarında ateroma gelişmesi (altta). B. Ateromatoz plağın başlangıçtaki lezyondan kompleks ve rüptüre olmuş plağa progresyonu.



Şekil 2: Aterotrombotik Dinamik Fizyopatoloji: Plak rüptüründen akut miyokardiyal iskemik sendromlara progresyonu (1).

2.2. Koroner Arter Hastalığı İçin Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler

Aterosklerozun başlangıcında modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörleri rol oynamaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilen sigara, obezite, fiziksel inaktivite, yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya ilaçlarla modifiye edilebilen lipid bozuklukları, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve insülin rezistansının yanı sıra yaş, cinsiyet ve aile hikayesi gibi modifiye edilemeyen faktörler ve Lp (a), homosistein, trombotik ve inflamatuvar faktörler gibi yeni risk faktörleri aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli roller oynamaktadır (16, 17).

Tablo 1: ATP III ve TKD 2002 Kılavuzu KAH Majör Risk Faktörleri

| Pozitif risk faktörleri | Negatif risk faktörü |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">Yaş<ul style="list-style-type: none">Erkek ≥ 45 yKadın ≥ 55 y*Ailede KKH: Birinci derece akrabalarda miyokard infarktüsü veya ani kalp ölümü<ul style="list-style-type: none">Erkek < 55 yKadın < 65 yHiperkolesterolemi:<ul style="list-style-type: none">Total kolesterol ≥ 200 mg/dlLDL kolesterol ≥ 130 mg/dlSigaraHipertansiyon: KB $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımıDüşük HDL kolesterol: < 35 mg/dl \rightarrow < 40 mg/dlDiyabetes mellitus \rightarrow KAH eşdeğeri | <ul style="list-style-type: none">HDL kolesterol: ≥ 60 mg/dl |

*Veya erken menopoz; KAH: Koroner arter hastalığı; KKH: Koroner kalp hastalığı; KB: Kan basıncı.

Yaş ve Cinsiyet

Ateroskleroz oluşumu ve akut koroner sendrom (AKS) gelişimi için en güçlü bağımsız risk faktörü yaştır. Premenapozal dönemdeki kadınlar ile kıyaslandığında erkekler, yaklaşık 10 yaş erken KAH ile karşılaşmaktadır. Postmenapozal dönemde ise risk kadınlar için artmakta fakat yaş grupları arası değerlendirme yapıldığında bu risk erkeklerden yine daha düşük kalmaktadır (17).

Sigara

Sigara sempatik sinir sistemini uyarır, kan basıncını artırır ve miyokard oksijen sunumunu azaltır. Bunun yanında aterotrombotik süreç üzerine de birçok etkileri vardır. Sigara düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırır ve endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Ayrıca hemostatik ve inflamatuvar süreçte etkili olan C-reaktif protein (CRP), intersellüler adezyon molekülleri, fibrinojen ve homosistein seviyelerinde artışa yol açar. Sigara içimi KAH riskini 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha fazla artışına neden olur. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü (MI) ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7 ve kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur. Sigara kullanımının bırakılması ile KAH'a bağlı olaylarda düşüş gözlenir (18).

Lipidler

Yapılan büyük çalışmalar, total kolesterol, LDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) plazma seviyelerindeki artışın ateroskleroz ile ilişkili olduğunu ve lipid düşürülmesinin aterosklerozu yavaşlattığı hatta geriletmediği gösterilmiştir (19). LDL kolesterol yüksekliği endotel hasarı ve damar duvarındaki inflamatuvar yanıtta artışla yakından ilişkilidir. LDL arteriyel endotele infiltre olarak intima tabakasına geçmekte, burada oksidatif modifikasyona uğrayarak makrofaj göçüne ve kolesterol birikimine yol açmaktadır. Okside LDL'yi fagosite eden makrofajlar köpük hücrelerine dönüşerek sürecin devamına katkıda bulunmaktadır. Küçük yoğun LDL partikülleri en aterojenik gruptur. Trigliseridden (TG) zengin lipoproteinler intima tabakasına geçmekte, inflamatuvar süreci artırmakta ve düz kas hücre proliferasyonuna ve ekstrasellüler matris birikimine yol açmaktadır (17,19).

Plazma total kolesterol seviyesinde %10 azalma, 5 yıllık KAH insidansında %25 azalma ile ilişkilidir. Ayrıca LDL kolesterol seviyesinde 40 mg/dL'lik azalma ile kardiyovasküler olaylarda %20 oranında azalma elde edilmektedir (20). Peroksizom proliferatör aktive reseptör α (PPAR- α) aktivasyonu yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) sentezini artırmaktadır. HDL kolesterol damar duvarındaki kolesterolü toplayıp katabolizmasını hızlandırarak plak oluşumuna karşı koruyucu etki göstermektedir (21).

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran bir grup faktörün kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır. Tablo 2' de yer alan faktörlerden en az üçünün saptanması metabolik sendrom tanısı için yeterlidir. Yapılan çalışmalarda metabolik sendrom varlığında MI riskinin en az 2 kat arttığı gösterilmiştir (17). Metabolik sendromun tüm faktörleri üzerine en güçlü etki, hayat tarzı değişikliği ile sağlanabilir. Bu nedenle kilo verilmesi ve fiziksel aktiviteyi artırmak tedavinin temelini oluşturmalıdır (22).

Tablo 2: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

| |
|--|
| Aşağıdakilerden en az biri: |
| • Diyabetes mellitus veya |
| • Bozulmuş glukoz toleransı veya |
| • İnsülin direnci |
| ve |
| Aşağıdakilerden en az ikisi: |
| • Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) |
| • Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) |
| • Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m ² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm) |
| |

Diyabet ve İnsülin Direnci

Diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlara göre, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riskinin 2-6 kat artmış olduğu bulunmuştur (17). Birçok klinik çalışma, ateroskleroz oluşumu ve AKS gelişiminde bir risk faktörü olarak diyabetin önemli bir yer aldığını göstermiştir. Diyabette sürekli hiperglisemi, ileri glikolize son ürünlerin üretiminde artışa yol açarak, arteriyel inflamasyonu tetiklemektedir. Diyabetik hastalarda belirgin endotel ve düz kas hücre disfonksiyonunun yanı sıra lökositlerin endotele yapışmasında, trombosit agregasyonunda ve koagülasyon sisteminin aktivitesinde artış izlenmektedir. İnsülin direncinin, aşikar diyabet gelişiminden önce ateroskleroza katkı sağladığı bilinmektedir. Adipoz doku, insülin duyarlılığını bozan ve sistemik inflamatuvar yanıtı yol açan çeşitli sitokinleri salgılamaktadır (23).

Aile Hikayesi

Bilinen tüm risk faktörleri değerlendirildiğinde, aile hikayesi KAH gelişimi için aterosklerozun her basamağında önemli bir bağımsız risk faktörüdür (17). Genetik etkiye bağlı gelişen KAH genellikle poligeniktir ve sadece çok az bir hasta grubunda tek gen mutasyonları gözlenir. Aile hikayesinin irdelenmesi KAH için genetik şüpheyi ortaya koymada en önemli yöntemdir. Aile hikayesi sadece genetik şüpheyi değil aynı zamanda genetik, çevresel, kültürel ve davranışsal faktörler

arasındaki ilişkiyi de yansıtmaktadır. Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece akrabada erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsünün olmasıdır. Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktadır. İki veya daha fazla birinci derece akrabalarında KAH olan bireylerde ise bu risk artışı 3-6 kattır (24). Bu nedenle geleneksel risk faktörleri ile birlikte aile hikayesi de sorgulanarak risk derecelendirilmesi yapılmalıdır.

Hiperhomosisteinemi

Homosistein plazma düzeyleri yaşa bağlı olarak hafif artma eğilimi göstermektedir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein seviyesi daha yüksektir. Menapoz sonrası kadınlarda da homosistein plazma seviyesi yükselir (25). Hiperhomosisteinemi sigara, kahve tüketimi ve sedanter hayat gibi bir çok durumda oluşabilir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim eksikliği, homosisteineminin yaygın bir nedenidir. Hiperhomosisteineminin birçok aterojenik mekanizmayı etkilediği bilinmektedir. Homosistein plazmada metabolize olduğunda reaktif oksijen ürünleri oluşturarak endotel hasarını artırır. Ayrıca damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, LDL oksidasyonunun artışı, platelet tromboksan sentezinin aktivasyonuna da yol açmaktadır. Ek olarak homosistein, koagülasyon sisteminin birçok faktörlerini etkileyerek trombin oluşumunu hızlandırır (26,27). Homosistein yüksekliğinin bağımsız bir risk faktörü olduğu ama diğer klasik risk faktörleri ile birlikteliğinin hastalık oluşumunu belirginleştirdiği saptanmıştır (26). Yine benzer çalışmalarda MI riskinin arttığı fakat homosistein plazma seviyesi azaltıldığı takdirde riskin azaldığı gözlemlenmiştir (26, 28).

C-Reaktif Protein

Aterosklerozun başlamasından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar her evrede, inflamasyonun rolü saptanmıştır. Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki bu ilişkinin saptanması, inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemedeki rolünü gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasında kardiyovasküler olaylar ile en fazla CRP ilişkilidir. CRP karaciğerde

üretileen bir akut faz proteini'dir. CRP sentezi, başlıca hepatositlerde IL-6 tarafından ek olarak monositler, lenfositler ve nöronlar tarafından da ekstrahepatik olarak üretilmektedir. CRP düzeyleri doku hasarı ve/veya akut inflamatuvar olaylarda geçici olarak artmakta, kronik inflamatuvar durumlarda ise sürekli yüksek kalmaktadır. Bu kronik ve sürekli yüksekliğin kardiyovasküler riski de artırdığı görülmüştür. Normal CRP değerlerinde bile subklinik inflamasyonun devam edebileceği ve aterosklerotik hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi, yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) düzeyinin tespitinin önemini ortaya koymuştur (29,30). Sonuç olarak yüksek hsCRP değerleri, bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir ve hsCRP değerlerinin tespitinin klasik risk yaklaşımına ek yarar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Fibrinojen

Karaciğerde megakaryositler tarafından plazma proteini olarak sentezlenen fibrinojen, koagülasyon yolağında önemli rolü olan bir akut faz reaktanıdır. Plazma fibrinojen düzeyinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi belirlenmiştir. Diğer inflamatuvar belirteçlere nazaran, inflamatuvar olaylardan daha az etkilenir. Bu nedenle KAH için daha spesifik bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Ancak fibrinojen düzeyini düşürecek bir ilaç henüz mevcut değildir (29, 31).

Lipoprotein (a)

Lp(a), LDL kolesterol ve plazminojen ile yapısal benzerlik gösteren bir lipoproteindir (32). Lipid içeriği LDL ile aynı olup, apoprotein tipi incelendiğinde LDL ve HDL arasında bir dansiteye sahiptir. Ateroskleroz patogenezindeki rolü hala tartışmalı olsa da, birçok prospektif çalışma ve bu çalışmaların metaanalizinde Lp(a) düzeylerinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiştir (29, 32). Lp(a) düzeylerinin ölçülmesinin aynı zamanda erken başlayan KAH' nı ortaya koymada klinik bir önemi olduğu rapor edilmiştir ve Lp(a) düzeyleri yüksek çıkan bireylerin mutlaka aile bireylerinin de taranması önerilmektedir. Lp(a) düzeylerini düşürecek spesifik bir ilaç mevcut değildir (29, 32).

2.3. Aterosklerotik Kalp Hastalığının Klinik Prezantasyonları

2.3.1. Kararlı Angina

Göğüs ağrısı tipik olarak bir eforun başlattığı retrosternal rahatsızlık hissidir. Hastalar kararlı angina'yı tipik bir ağrıdan ziyade göğüs üzerine bastırılan bir yumruk gibi şeklinde tanımlarlar. Bazen sadece soğukluk hissi, ağırlık ya da yanma şeklinde de tariflenebilir. Göğüs dışında çeneye, kollara ve omuzlara da yayıldığından bahsedilir. Ağrının süresi on dakikanın altındadır. Ağrıyı başlatıcı efor ya da duygusal etkinlik sonlandırıldıktan sonra veya dil altı nitrogliserinle 1-2 dakika içinde hızla kaybolur ve rezidüel ağrı kalmaz (33). Kararlı anginası olan hastaların yarısında istirahat elektrokardiyografisi (EKG) normaldir (34). Tipik göğüs ağrısının sıklığı, süresi ya da başlatan nedenlerinde değişiklik olmaması ile kararsız angina pektoristen ayrılır (35). Miyokardiyal enzimlerde bir değişiklik olmaz. Ağrı sırasında geçici fizik muayene bulguları olabilir, ancak istirahatta genellikle normaldir (36).

2.3.2. Akut Koroner Sendromlar

Bu başlık altında kararsız angina (USAP), ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI), ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve ani kardiyak ölüm anlaşılmaktadır. Patofizyolojisinde aterosklerotik plağın erozyonu, yırtılması ve lezyon üzerinde trombüs gelişimi yer alır (37).

2.3.3. Kararsız Angina (USAP)

Kararlı anginanın şiddetinde artma, istirahat anginası, infarktüs sonrası angina ya da yeni başlayan angina gelişmesi durumunda kararsız anginadan bahsedilir. Ağrı oluşması için gereken efor miktarı azalmıştır ve dil altı nitrata cevap vermez. Genellikle hassas aterosklerotik plağın fibröz başlığının yırtılması tablonun ortaya çıkışında etkilidir (38). Kararsız anginanın en önemli nedeni plak ülserasyonu, plak içine kanama veya tromboz ile karakterize kompleks koroner arter darlığıdır. Trombüs ne tamamen tıkanmaya yol açar ne de plaktaki hasarın kapanıp iyileşmesine olanak

tanır. Tam olmayan ve geçici bir şekilde koroner arter tıkanması, semptomlara yol açar. Kararsız anginada plak distaline kan akımı kısmen devam etmektedir. Çoğu hastada ağrı sırasında EKG değişiklikleri görülür. Kardiyak enzimlerde ve troponinlerde artış nekroz olduğunu gösterir. Kardiyak enzimlere göre troponinlerin (T ve I) duyarlılığı daha yüksektir. Kararsız angina pektorisli hastalarda riskine göre sınıflara ayrılmaktadır. Bu sınıflama hastaya yaklaşımı değiştirir (Tablo 3).

Tablo 3: Kararsız angina pektorisli hastalarda risk sınıflandırması (91)

| Yüksek risk (Aşağıdakilerden birisi mutlaka olmalıdır) | Orta risk (Yüksek risk özellikleri yok ancak aşağıdakilerden biri Olmalı) | Düşük Risk (Orta veya yüksek risk özellikleri yok) |
|---|---|---|
| Son 48 saat içinde iskemik semptomların hazırlanması Uzamış istirahat ağrısı (<20dk): Orta veya yüksek KAH riski Pulmoner ödem:sıklıkla iskemi sonucu gelişir. | Önceki MI, periferal veya selebrovasküler hastalık Uzamış ancak düzelen istirahat ağrısı >20 dk) İstirahat ağrısı (>20 dk veya istirahat veya sublingual NTG ile düzeliyorsa) | Angina sıklığı ve süresinde Artış Hafif eforla ortaya çıkan angina |
| Dinamik ≥ 0.5 mm ST değişiklikleriyle beraber istirahat anginası | Yeni gelişen veya kötüleşen ral, S3 veya MY üfürümü | Yeni başlayan angina (2 hf-2 ay içinde) |
| Hipotansiyon,bradikardi,taşikardi | Nokturnal angina Orta veya yüksek KAH riski olanlarda | |
| Dal bloğu (yeni veya yeni kabul edilen) Süreklili ventrikül taşikardi Pozitif serum kardiyak biyobelirteçleri | Son 2 hafta içinde yeni başlayan şiddetli angina T dalga değişiklikleri Birçok derivasyonda patolojik Q dalgası veya istirahatte (<1mm) ST çökmesi | Normal veya değişiklik olmayan EKG |
| | Hafif yükselmiş CK-MB,troponin T, troponin I (örneğin TnT>0.01 fakat <0.1ng/MI 70 yaş üstü | Normal kardiyak biyobelirteçler |

2.3.4. ST Segment Yükselmesi olan Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsünün tanısı, 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı, EKG’de ardışık iki ya da daha fazla derivasyonda ST segment yüksekliği olması ve kardiyak enzim düzeylerinin artması ile konur. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal ve prekordiyal bölgede baskı, yanma, ağırlık, ezilme veya sıkışma hissi şeklindedir. İnfarktüs ağrısı uzamış bir ağrıdır ve genelde sabit kalsa da artma ve azalma gösterebilir. Bazen hastalar tipik olmayan ağrı, nefes darlığı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayetiyle gelebilir. Yaşlı, diyabeti bulunan ve kalp nakli yapılmış hastalarda Mİ sıklıkla sessizdir (40). ST segment yükselmesi olan Mİ’nun nedeni genellikle bir epikardiyal koroner arterin trombus tarafından tam tıkanmasıdır. Hassas plağın yırtılmasından sonra kan ile temas eden plak içeriği, trombus oluşumu için uygun bir ortam oluşturur. Ayrıca endotel fonksiyonları bozulması ile koroner arterde spazm gelişir. Epikardiyal damarın tıkanmasından sonra miyokardda nekroz başlar. Miyokardın tüm duvarının etkilenmesi (transmural) ya da subendotelyal bölgede sınırlı kalması (nontransmural) tipinde nekroz görülebilir. Nekroza uğrayan dokunun miktarına bağlı olarak klinik bulgular değişir. Hiçbir bulgu olmayabileceği gibi, ciddi kalp yetmezliği bulguları görülebilir (40).

2.3.5. ST Yükselmesi olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)

ST segment yükselmesi olmayan MI, EKG’de ST segment yüksekliği olmaksızın kardiyak enzimlerin artmasıyla karakterize miyokardiyal hücre nekrozudur. Tanısı tipik göğüs ağrısının 30 dakikadan daha uzun sürmesi, kardiyak enzimlerin yükselmesi, 24 saatten uzun süren T dalga negatifleşmesi veya ST segment çökmesiyle konur (38). Hastaların %75’inde infarktüsle ilişkili arterde daralmaya sebep olan karmaşık bir plak ve plak üzerinde damarı tam tıkamayan trombus vardır. Hastaların %25’inde ise tam tıkanma görülmektedir. Hastalarda miyokardiyal hasarın sınırlı olmasının nedeni, tıkalı koroner arterdeki trombusun kendiliğinden erimesi, koroner spazmın çözülmesi veya distal kollateral akımın artmasıyla açıklanabilir. ST elevasyonlu MI ve Non-ST MI dışında Son Avrupa Kardiyoloji derneği klavuzlarında miyokard infarktüsü beş farklı sınıfta tablo 4’de sınıflanmıştır

(57). Akut koroner sendrom ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar tablo 5 'de gösterilmiştir (39).

Tablo 4: Miyokardiyal Enfarktüs Tiplerinin Klinik Sınıflaması (83)

| |
|--|
| Tip 1: Koroner plak rüptürü veya disseksiyonu sonrası gelişen spontan miyokardiyal enfarktüs |
| Tip 2: Artmış oksijen gereksinimi veya azalmış sunumu nedeniyle miyokardiyal enfarktüs gelişmesi |
| Tip 3: İskemik semptomlar, yeni ST yükselmesi, sol dal bloğu veya koroner trombus varlığında ani görülmesine neden olan miyokardiyal enfarktüs. |
| Tip 4a: Perkütan koroner girişim sonucu miyokardiyal enfarktüs gelişmesi |
| Tip 4b: Stent trombozu sonucu gelişen miyokardiyal enfarktüs. |
| Tip 5: Koroner arter bypass ameliyatı sonrası gelişen miyokardiyal enfarktüs |

Tablo 5: Akut koroner sendrom ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar

| Kalp | Akciğer | Kan | Damarsal | Gastrointestinal | Ortopedik rahatsızlıklar/ enfeksiyon |
|---------------------------------|--------------------|------------------|-----------------------------|------------------|---|
| Miyokardit | Akciğer embolisi | Orak hücre krizi | Aort diseksiyonu | Özofagus spazmı | Servikal diskopati |
| Perikardit | Akciğer enfarktüsü | Anemi | Aort anevrizması | Özofajit | Kosta kırığı |
| Kardiyomiyopati | Pnömoni Plörit | | Serebrovasküler hastalık | Peptik ülser | Kas yaranması/ yangısı |
| Kapak hastalığı | Pnömotoraks | | | Pankreatit | Kostokondrit |
| Tako-Tsubo kardiyomiyopatisi | | | | Kolesistit | Herpes zoster |
| Kalp travmaları | | | | | |

2.3.6. Prinzmetal Angina Pectoris

Angina pectoris istirahatta meydana gelmekte ve 1-20 dakikada sonlanmaktadır. Angina genellikle her gün yaklaşık aynı saatlerde olup tütün ve kahve ile presipite olabilmektedir. Angina epizodu sırasında çekilen EKG'de geçici ST segment değişikliği gözlenir. Genellikle nedeni koroner spazma bağlı olup tedavide nitrat ve Ca kanal blokerleri kullanılır (106) .

2.4. Koroner Arter Hastalığı Tanı Yöntemleri

2.4.1. Klinik Değerlendirme (Anamnez ve Fizik muayane)

Anamnezin tüm hastalıklarda olduğu gibi tanısal değeri oldukça yüksektir (%70-75). Fizik muayenenin katkısı ile tanı %80-85 oranına kadar yükselir (33).

Fizik muayenede; kulak çizgisi, ksantelezma, ksantomalar dolaylı olarak koroner arter hastalığı ile ilgili ip ucu verirler. Fizik muayenenin önemli bir hedefi de göğüs ağrısı, iskemiye bağlı olmayan kalp bozuklukları (örnek: akciğer embolisi, aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapağı hastalıkları) veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalp dışı nedenleri (örn: pnömotoraks, pnömoni, plevra efüzyon) dışlamaktır. Bu açıdan üst ve alt ekstremitelerden ölçülen kan basınçları arasında farklılıklar, düzensiz nabız, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonla ağrı ve karın içi kitleler AKS dışı tanılara işaret eden fiziksel bulgulardır. Soluk deri, aşırı terleme ve tremor gibi diğer fiziksel bulgular anemi ve tirotoksikoz gibi durumu ağırlaştırıcı patolojileri gösterebilir (39).

2.4.2. Görüntüleme

İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri: AKS' den kuşkulanan hastalarda ilk tanısal araç istirahat sırasında çekilen 12 derivasyonlu EKG'dir. İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri içinde hızlı ve yaygın biçimde bulunabilirliği nedeniyle akut durumda ekokardiyografi en önemli görüntüleme yöntemidir. KAH hastalarında sol ventrikül fonksiyonu en önemli prognostik değişken olup ekokardiyografiyle kolayca ve doğru biçimde değerlendirilebilir. Deneyimli ellerde iskemi sırasında geçici segmental hipokinezi veya akinezi saptanabilir. Ayrıca, ayırıcı tanılar arasında aort diseksiyonu, akciğer embolisi, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve perikart efüzyonu da ekarte edilebilir. Acil servislerde veya göğüs ağrısı ünitelerinde rutin olarak ekokardiyografi olanağı bulunmalı ve her hastada kullanılmalıdır. AKS'den kuşkulandığı halde 12 derivasyonlu EKG'leri tanısal olmayan kardiyak biyolojik belirteçleri negatif sonuçlu hastalarda hasta o sırada göğüs ağrısı çekmiyorsa stres görüntüleme testi yapılabilir. Çeşitli çalışmalar stres ekokardiyografisini kullanmış

normal stres ekokardiyogramların yüksek oranda negatif öngördürücü değeri olduğu sonucuna varılmıştır.

Elektrokardiyogram: AKS'den kuşkulanan hastalarda ilk tanısal araç istirahat sırasında çekilen 12 derivasyonlu EKG'dir (39). İlk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) çekilmeli ve uzman doktor tarafından hemen yorumlanmalıdır. İlk çekilen EKG normalse veya kesin sonuç vermiyorsa, hastada semptomlar geliştiğinde ilave EKG'ler çekilmeli ve EKG kayıtları asemptomatik durumda elde edilenlerle karşılaştırılmalıdır. Özellikle sol ventrikül hipertrofisi veya miyokard infarktüsü öyküsü olanlarda mümkünse önceki EKG'lerle karşılaştırma önemlidir. EKG çekimleri ilk başvurudan sonraki en azından 3., 6., 9. ve 24. saatte, göğüs ağrısı veya semptomlar nüks ettiğinde hemen yinelenmelidir. Tamamen normal bir EKG'nin AKS olasılığını ekarte etmediği bilinmelidir. Özellikle sirkumfleks arterin beslediği alandaki iskemiyle izole sağ ventrikül iskemisi sıklıkla rutin 12 derivasyonlu EKG'de gözden kaçmakla birlikte V7-V9, V3R ve V4R derivasyonlarında saptanabilmektedir. İskemik ataklar sırasında ara sıra geçici dal blok atakları oluşmaktadır. Kararsız anjinada iskemi ataklarının hemen hemen üçte ikisi klinik belirti vermediğinden klasik EKG ile saptanmaları da mümkün değildir. O halde bilgisayar yardımıyla sürekli 12 derivasyonlu ST-segment montajasyonu değerli bir tanısal araç olmaktadır (39).

Stres ekokardiyografi: Stres ekokardiyografi için çok çeşitli metodlar kullanılsa da en sık egzersiz (treadmill veya bisikletle), farmakolojik ajanlar (adrenerjik uyarıcılar veya vazodilatör ajanlar) kullanılmaktadır. Dobutamin stres ekokardiyografinin KAH tanısında hassasiyeti %82, özgünlüğü %84 ve doğruluğu %83 bulunmuştur (50).

Efor Testi: KAH tanısında ve koroner arter hastalarının değerlendirilmesinde egzersiz testinin önemli bir yeri vardır. İnvazif olmayışı, komplikasyon riskinin düşüklüğü, dinamik, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması gibi avantajları testin klinik kardiolojide yaygın kullanılmasına neden olmuştur. Koroner anjiyografi altın standart olarak ele alındığında bu testin duyarlılığı %68 özgünlüğü %77'dir. Çok damar hastalığında ise duyarlılık %81 özgünlük %66'dır

(48-49). Egzersiz testinin endikasyonları (54) ve egzersiz testindeki kötü prognoz ve çok damar hastalığı gösterme kriterleri gösterilmektedir (55) (Tablo 6 ve 7).

Tablo 6: Efor Testi Endikasyonları

| | |
|-------------------------|---|
| Sağlıklı Kişiler | Sınıf I: Yok Sınıf IIa: Semptomsuz diabetik hastalar Sınıf IIb: Asemptomatik ≥ 45 yaş E ve ≥ 55 yaş K 1- İki'den fazla risk faktörü olması 2- Sedanter hayat yaşayanlar Sınıf III: Atipik göğüs ağrısı için rutin tarama |
| KAH' lı hastalar | Sınıf I: 1-Düşük riskli USAP' lı hastalar yatışından 8-12 saat sonra 2-Orta riskli USAP' lı hastalar yatışından 2-3 gün sonra 3-KAH olduğu bilinen hastanın klinik gözleminde değişiklik Sınıf IIa: Kardiyak enzimleri normal, belirgin EKG değişikliği olmayan ve istirahat göğüs ağrısı olmayan orta riskli kararsız anjinalı hastaların değerlendirilmesi Sınıf IIb: 1-Digital kullanan veya RBBB lu hastalar 2-Varyant anjinalı olguların değerlendirilmesinde 3-KAH olan olguların 1 yıllık sürekli takiplerinde 4-Kalp yetersizliği tedavisinin değerlendirilmesi Sınıf III: Yüksek riskli kararsız anjinalı hastalar |
| MI sonrası | Sınıf I: Komplikasyonsuz MI' larda prognoz ve fonksiyonel kapasite tayinininde Sınıf IIa: Revaskülarizasyon sonrası egzersiz kapasitesi tayinininde Sınıf IIb: Hastaların EKG değerlendirilmesinde 1-Komple Sol Dal Bloğu 2-Preeksitasyon sendromları 3-Sol ventrikül hipertrofisi 4-Digoksin tedavisi alan hastalar 5- ≥ 1 mm ST segment çökmesi 6-Kalıcı kalp pili olan hastalar Sınıf III: 1-Akut iskemik olayların değerlendirilmesi 2-Klinik olarak stabil olmayan hastalar |

Tablo 7: Egzersiz testinde kötü prognoz ve çok damar hastalığı

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Egzersiz kapasitesinin ≤ 5 MET• Egzersizle sistolik kan basıncının 120 mmHg üzerine çıkmaması yada başlangıca göre 10 mmHg yada daha fazla düşmesi• ST segment depresyonunun ≥ 2 mm ve 5 derivasyon ve fazlasında görülmesi• ST segment yükselmesi (pat Q yok)• Düşük egzersizde anjina gelişmesi• 30 saniye ve üzerinde sürekli VT gelişmesi |
|--|

Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi (KMRG): Fonksiyonel durumu, perfüzyon ve nedbe dokusu varlığını hep birlikte değerlendirebilir. Ancak bu görüntüleme tekniği henüz yaygın biçimde kullanılmamaktadır. Çeşitli çalışmalar AKS'yi tespit veya dışlama açısından manyetik MRG yararlı olduğunu göstermiştir (42). Ayrıca MRG miyokard dokusunun canlılığını koruyup korumadığını ve miyokarditi de saptayabilmektedir

Miyokart perfüzyon sintigrafisi: EKG değişiklikleri, süregelen iskemi veya miyokart enfarktüsü kanıtı olmaksızın göğüs ağrısıyla gelen hastalar arasında önceliklerine göre sıralama yapmak için istirahatte çekilen miyokart sintigrafisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (43). Tetiklenebilir iskemi hakkında bilgi vermesi açısından bir stres-istirahat çalışmasının avantajları vardır.

Bilgisayarlı tomografi: Halen iskeminin belirlenmesi için birden fazla dedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı kullanılmamakla birlikte bu cihaz koroner arterlerin doğrudan görüntülenmesini sağlamaktadır ve KAH varlığını dışlayabilir. Yüksek negatif öngördürücü değeri vardır (44-45) . Çok kesitli BT, koroner anjiyografi sırasında IV verilen kontrast madde ile yapılır. 10-15 saniye içerisinde görüntüleme tamamlanır. Bu sürede hasta nefesini tutmak durumunda olduğu için sürenin kısalığı hasta için avantajdır. Kalp atımının 65/dk ve altında ve ritmin düzenliliği görüntünün optimum olmasını sağlar. Bilinen ve şüpheli koroner arter hastalığında MSBT' nin anjiyografi ile kıyaslamalı yapılan çalışmalarda pozitif öngördürücü değeri için duyarlılık %82 ile %100, özgünlük %78 ile %98 bulunmuştur. Negatif öngördürücü değeri ise yüksek riskli koroner arter hastası grubunun orta derecede olduğunu göstererek %95-%97 olarak bulunmuştur (51).

İnvaziv Görüntüleme Teknikleri

Koroner anjiyografi: Koroner anjiyografi KAH' ın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından altın standart bir incelemedir. AKS'da sıklıkla var olan dinamik bileşeni dışlamak için koroner anjiyografinin koroner atardamar içine damar genişletici ilaçlar (nitratlar) vermeden önce ve sonra çekilmesi önerilir. Yüksek riskli hastalarla ayırıcı tanının kesin olmadığı hastalarda tanısal amaçlı acil anjiyografi çekilmelidir. Semptomları devam eden veya tanısal EKG

değişiklikleri yokluğunda akut trombotik tıkanmaların tanımlanması açısından anjiyografi özellikle önem taşımaktadır. Anormal görüntüler, düzensiz sınırlar, ülserasyon, flu görüntü ve dolma defektleri gibi tipik anjiyografik görüntüler koroner arter içinde trombüs varlığını düşündürür. Şiddet derecesini değerlendirmenin zor olduğu lezyonlarda ilk olaydan 5 günden uzun zaman geçtikten sonra uygulanan intravasküler ultrasonografi veya fraksiyonel akım rezervi çalışmaları tedavi stratejisini kararlaştırmada yararlı olmaktadır (46).

Damar giriş yeri seçimi; uygulayıcının ustalığı ve yerel tercihlere bağlı olmasına rağmen kanama riski yüksek hastalarda klinik sonuç üzerine kanama komplikasyonlarının çok büyük etkisi nedeniyle önemli olabilmektedir. Femoral yaklaşıma göre radyal damardan girişim kanama riskini azalttığı gösterilmiş olduğundan uygulayıcı bu teknikle yeterli deneyime sahip olduğu takdirde kanama riski yüksek hastalarda radyal giriş tercih edilmelidir. Radyal yaklaşım hasta ve personelin daha yüksek doz radyasyon almasına neden olsa da büyük hematomlar gelişme riski daha düşüktür. Hemodinamik açıdan riskli hastalarda intraaortik balon kontrapulsasyon uygulamasını kolaylaştırmak için femoral yaklaşım tercih edilebilmektedir (47).

Intravasküler Ultrasonografi (IVUS): IVUS invaziv bir prosedürdür. Küçük bir ultrason transdüser katater vasıtasıyla distale varana kadar koroner arterin içinde ilerletilir. Daha sonra yavaşça geri çekilerek koroner arter tabakalarının 360 derece enine kesitsel görünümünü gösterir. (intima, media ve adventisya) Standart radyografik anjiyografi tek planda gölge şeklinde görüntüyü verirken, IVUS kesin bir şekilde, koroner arterdeki stenozu ve plağın morfolojik yapısını karakterize eder. En önemli klinik uygulaması koroner artere stent yerleştirilmesindedir. Plağın doku yapısını ve karmaşıklığını çok iyi gösterdiği için IVUS, koroner restenozda neointimal hiperplaziyi ve lümeni tıkayan fibrotik dokuları, kısaca stent başarısızlığının anlaşılmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. IVUS stent yerleştirilmesine yardım ettikten sonra kesin sonucu optimize edip, stentin açtığı bölgeyi maksimuma çıkararak restenoz riskini en aza indirir (51).

Optical Coherence Tomography (OCT): Yeni bir intrakoronar görüntüleme yöntemi olup çözünürlüğü IVUS' tan daha iyidir. Yeni pratiğimize girmekte olan bu görüntüleme yöntemi bize stent pozisyonu stent endotelizasyonu ve arteriyel remodeling hakkında bilgi sahibi eder (92).

Near-Infrared Spectro-Scopic (NIRS):Bu görüntüleme yöntemi deneysel düzeyde olup akut koroner sendroma neden olabilecek plağın kimyasal yapısını, lipid miktarı hakkında bize bilgi verdiğini gösterilmiştir. (94)

Biyolojik Belirteçler

Biyokimyasal belirteç olarak 1954 yılında serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) düzeyi ölçüm yöntemi geliştirilmiş, bunu 1957 yılında lactic dehidrogenase (LDH), 1966 yılında da creatine kinase (CK) takip etmiştir (1-3). Yaklaşık 20 yıl önce CK-MB miyokard hasarının biyokimyasal tanısında altın standart olarak ortaya atılmış ve günümüze kadar önemini sürdürmüştür. Son olarak regülatör protein kompleksi olan kardiyak troponinler (T, I ve C) bu amaçla geliştirilmişlerdir (58). Tablo 8 'de kardiyak belirteçlerin serum düzeyindeki değişimleri görülmektedir.

Tablo 8: Miyokard infarktüsünde kardiyak belirteçlerin serum düzeyindeki değişimleri

| KARDİYAK MARKIRLAR | YÜKSELME ZAMANI | PİK ZAMANI | NORMALE DÖNÜŞ ZAMANI |
|---------------------------|------------------------|-------------------|-----------------------------|
| CK-MB | 4-6 h | 12-24 h | 3-4 gün |
| LDH | 2-5 gün | | 10 gün |
| MYOGLOBİN | 2-4 h | 8-10 h | 24 h |
| TROPONİN I | 4-6 h | 12 h | 3-10 gün |
| TROPONİN T | 4-8 h | 12-48 h | 7-10 gün |

Kreatin kinaz (CK): 4-6 saat içinde ölçülebilir düzeye gelmekte, 24 saat içinde pik yaparlar. İlk 24 saatte 6 ile 8 saatte bir seri ölçümler yapılan CK miyokardiyal band izoenzimidir. CK miyokardiyal band yüksekliği troponin gibi miyokardiyal nekrozu gösterir. İskelet hasarı rabdomiyoliz myokardit perikardit ve iskemik bir durum olmadan kreatinin kinaz yükseklikleri gibi birçok durumda da yükselebilir (57).

Miyogloblin: Hasar görmüş miyositlerden hızla salınmakta olup 1 saatte ölçülür, pik 4. saatinde gösterir. Erken tanı koymada yararlı gibi gözükse de kardiyak özgüllüğü düşük olması klinik kullanımı kısıtlar (57).

Troponin: Troponinler kalp ve iskelet kasının aktin filamentine bağlanan üç subünitten oluşan bir protein kompleksidir. Troponinlerin görevleri kas kontraksiyonunu regüle etmektir.

Troponin C kalsiyumu bağlayarak kontraksiyonun başlamasına aracılık eder.

Troponin T'nin fonksiyonu tropomiyozine bağlanmak ve troponin kompleksinin aktin filamentini boyunca pozisyonunu ayarlamaktır. **Troponin I** aktine miyozin başının bağlanmasını önleyerek ve miyozin ATPaz aktivitesini inhibe ederek kas kontraksiyonunda inhibitör rol üstlenir. Troponin I ayrıca aktin filamentinin troponin C'ye bağlanmasına yardımcı olur (59).

Kardiyak troponinler tanıyı belirleme ve riski sınıflandırmada önemli bir rol oynamakta, NSTEMI ile kararsız anjının ayrımına olanak sağlamaktadır. Troponin, kreatin kinaz (CK) veya izoenzimi CK miyokardiyal band ve miyogloblin gibi klasik kalp enzimlerine göre daha özgül ve duyarlı bir belirteçtir. Kardiyak troponin düzeylerinin yükselmesi miyokart hücre hasarını göstermektedir. Miyokart enfarktüsü hastalarında ilk kez bulgular ortaya çıktıktan sonraki yaklaşık 4 saat içinde troponinler yükselir. Kontraktıl bileşenlerde proteoliz nedeniyle troponinler 2 hafta kadar yüksek düzeyde kalabilir. Hasta başvurusundan sonraki 4 saat içinde yapılan ikinci bir testle miyokart infarktüsü için testin duyarlılığı % 100'e ulaşmaktadır (52-53). Koroner atardamarlarla ilişkili olmayan miyokart hasarında da kardiyak troponinler yükselmektedir (Tablo 9).

Tablo 9: Akut koroner sendrom dışında Troponin yüksekliğine neden olabilecek durumlar (39)

| |
|---|
| • Kronik veya akut böbrek işlev bozukluğu |
| • Ağır konjestif kalp yetersizliği-akut ve kronik |
| • Hipertansiyon krizleri |
| • Taşı – veya bradiaritmler |
| • Akciğer embolisi, ağır pulmoner hipertansiyon |
| • Yangılı hastalıklar örn: miyokardit |
| • İnme veya subaraknoit kanama olmak üzere akut sinir sistemi hastalıkları |
| • Aort diseksiyonu, aort kapağı hastalığı veya hipertrofik kardiyomiyopati |
| • Kalp kontüzyonu, ablasyonu, pacing, kardiyoversiyon veya endomiyokardiyal biyopsi |
| • Hipotiroidi |
| • Apikal balonlaşma sendromu (Tako-Tsubo kardiyomiyopatisi) |
| • İnfiltratif hastalıklar örn. amiloidoz, hemokromatoz, sarkoidoz, skleroderma |
| • İlaç toksisitesi, örn: adriyamin, 5-florourasil, herseptin, yılan zehirleri |
| • Vücut yüzeyinin % 30'dan fazlasını etkileyen yanıklar |
| • Rabdomiyoliz |
| • Kritik hastalar, özellikle solunum yetmezliği veya sepsisi olanlar |

C-reaktif protein (CRP): İnflamasyona yanıt olarak artan akut faz reaktandır. TIMI 2A çalışmalarında artmış CRP seviyesi (>1.55 mg/dl) USAP ve NSTMI hastalarında troponin seviyeleri negatif olsa bile mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (%5.8 ve %0.36,p=0.006). Yüksek CRP ve pozitif troponin T olan hastalar en yüksek mortalite oranına sahiptir (60).

Brain natriüretik peptid (BNP): Ventrikülden salınıp, kalp yetersizliğinde artış gösteren BNP artması sonucu vazodilatasyon natiürez sempatik sistem ve renin anjiotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu yapar. Bize acil servise nefes darlığı ile gelen hastada nefes darlığı nedeni kalp yetersizliği olup olmadığı hakkında bilgi vermekte olup akut koroner sendromlarda artmış olması kötü prognoz göstergesidir (61).

Diğer kardiyak belirteçler

İdeal bir belirteç:

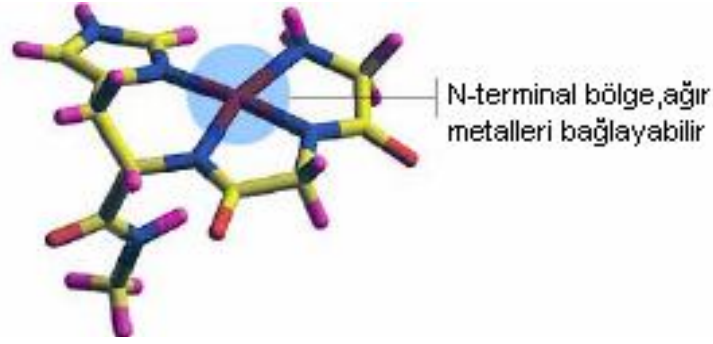
- 1) Miyokard hasarından bağımsız olarak iskemiye tayin edebilmelidir.
- 2) Sadece iskemide yükselmelidir.
- 3) Erken dönemde yükselmelidir.
- 4) Dayanıklı bir formu yeterli sürede dolaşımında bulunmalıdır.
- 5) Ortalama 24 saatlik bir sürede referans aralığı içine geri dönmeli, böylece tekrarlayan bir iskemi atağının tayini mümkün olabilmelidir.
- 6) Kolay ölçülebilmeli, analitik performansı ve maliyeti uygun olmalıdır.(76)

İdeal bir kardiyak belirteç olarak; iskemi modifiye albumin (İMA), kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), çözünebilir interlökin-2 reseptörü, deoksiribonükleaz I Glikojen fosforilaz izoenzim BB, kolin, matriksmetalloproteinaz-9, neopterin, PAPP-A ve “pro-eozinophil major basic protein” (pro-MBP), serum amiloid A / LDL kompleksi, siklooksijenaz-2 (COX 2) gibi belirteçler AKS tanısında kullanılmaya çalışılmış olup, henüz klinik pratiğimize girmemiştir. İskemik modifiye albumin (İMA) FDA onayı almış olup gelecekte AKS tanısında klinikte kullanılması açısından umut vermektedir (76).

H-FABP kardiyak miyositlerde hücre içi yağ asidi depolanması ve taşınmasında rol oynar. Göğüs ağrısından 3 saat sonra artar, 12-24 saat sonra normale dönen özellikle troponin ve EKG ile birlikte bakıldığında AMI tanısında sensitivitesi %99.1 spesifitesi %59.3'dir.(93)

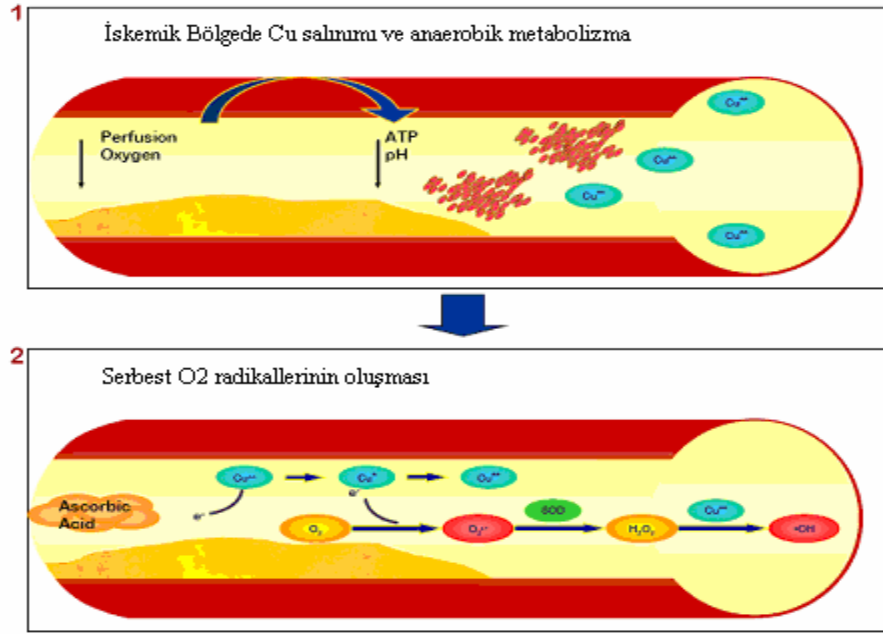
2.5. İskemi Modifiye Albumin (İMA)

İnsan serum albumini (İSA) 585 aminoasit içeren ve 66,500 Dalton ağırlığındadır ve peptid yapısındadır. İnsan serum albuminin vücuttaki görevleri ozmotik basıncı sağlamak, bir takım metabolitlerin kanda taşınmasının sağlamak, lipid metabolizmasını düzenlemek ve serbest oksijen radikallerini düzenlemek olarak açıklanabilir (62). İSA sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir (Şekil 3). Bir çok çalışmada primer olarak kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin bu amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (63).



Şekil 3: Normal insan serum albuminin biyokimyasal yapısı

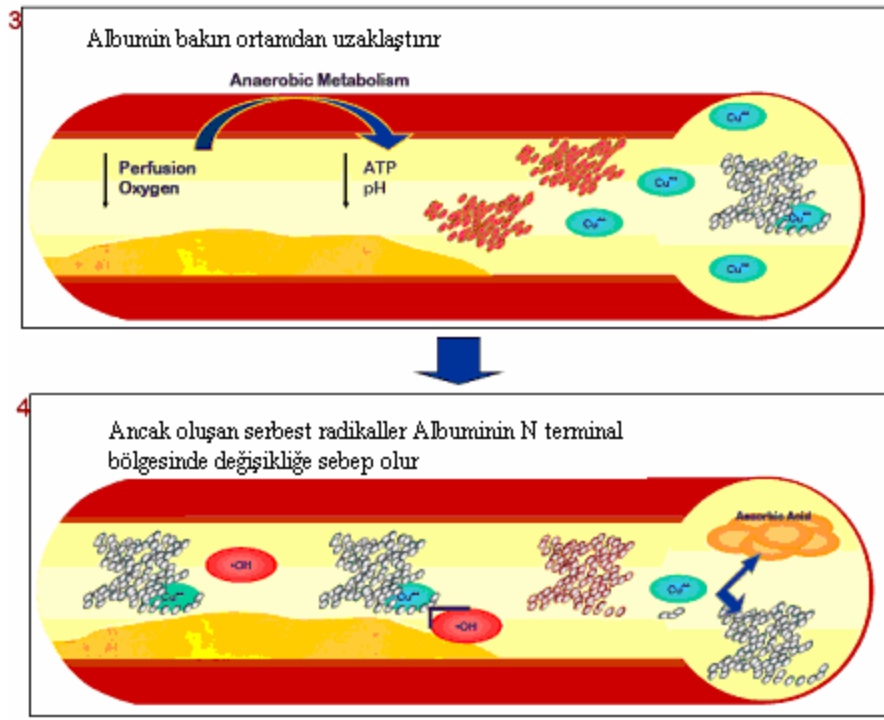
Fakat iskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2 , OH^- , O_2^-) oluşması gereklidir. İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. İMA oluşmasında daha çok OH^- (Hidroksil) serbest radikalının etkisi olduğu tahmin edilmektedir (64). Normal insan serum albumininde hidroksil radikalının etkisiyle N-Terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve bu durumda iskemi modifiye albumin olarak isimlendirilir (65). İskemi modifiye albumin ağrı başladıktan dakikalar içinde (yaklaşık 10 dakika) serumda tespit edilebilir, 6-12 saat yüksek kalır ve 24 saat içinde normale döner (66). N terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış İMA'nın normal insan serum albuminin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşüktür. İnsan serum albumini *invivo* hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı sonucu değişikliğe uğramaktadır (67). İskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksit dismutaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur (68) (Şekil 4).



Şekil 4: Serbest radikal oluşumu (68)

İnsan serum albumini iskemik ortamda serbest radikaller tarafından N terminal ucundan biyokimyasal olarak değişikliğe uğratılır. Oluşan bu yeni yapı iskemi modifiye albumin olarak adlandırılır. İMA' nın serbest metallerle olan bağlanma kapasitesi normal serum albuminine göre oldukça düşüktür (69) (Şekil 5). Bu durum İMA' nın serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır.

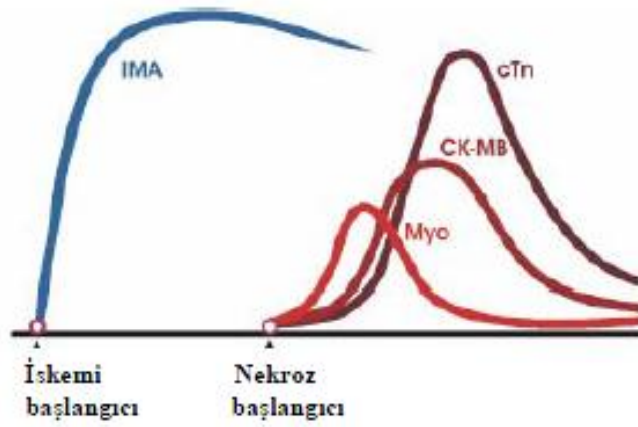
İMA yapılan çalışmalarda akut koroner sendrom dışında, son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, gastrik kanser, prostat hiperplazisi, hiperkolesterolemi, serebrovasküler travma, testiküler torsiyon, infeksiyonlarda, iskelet kası iskemisinde, gebelikte özellikle SGA doğumlarda, kronik hepatit C hastalarında, perinatal asfiksi, mezenter iskemide serumda yükseldiği gösterilmiştir (70,95-105).



Şekil 5: İskemi modifiye albumin oluşumu (69)

Kardiyak biyokimyasal markerler olan CK-MB, troponin veya miyoglobin daha çok hüresel nekroz göstergeleridir fakat miyokardial iskemi göstergesi değillerdir. İMA son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan bir protein yapıda bir moleküldür. Akut koroner sendromlarda serumda yükseldiği bilinmektedir (71,72).

İMA akut koroner sendromlarda miyorkardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda USA Food and Drug Administration (FDA) lisansı almıştır. Akut koroner sendromlar için duyarlılığı %82 (74–88) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte EKG ve troponinle birlikte değerlendirildiğinde % 95'lik bir duyarlılığa sahiptir. Yapılan bazı çalışmalarda İMA için normal değer 85 U/ml altı olarak belirlenmiştir (73).



Şekil 6: Kardiyak belirteçlerin zamansal değişimi

2.6. Albumin-Kobalt Bağlanma Testi

Albumin kobalt bağlanma testi invitro ortamda yapılır. Alınan serum örneğine kobalt eklenir. Eklenen kobalt normal albumine ve daha az olmak üzere İMA'ya N terminal amino bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan İMA spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Bu ölçümü yapabilmek için serbest kobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothreitol (DTT) isimli protein ortama eklenir. DTT albumine bağlanmış kobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest kobalt miktarı İMA değerini yansıtır (74) . Alınan kan örneği en çok iki saat içinde santrifüj edilip -20 ile -70 santigrat derecede saklanmalıdır. Bekletilen serum örnekleri uygun şekilde saklandığı sürece farklı sonuçlara neden olmaz. Ayrıca çok fazla tekrar edilmediği sürece yeniden dondurulmaya uygundur ve herhangi bir bozulma meydana gelmez (75).

2.7. Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığını Göstermek için Kullanılan Skorum Testleri ve Gensini Skoruması

Koroner arter hastalığı yaygınlık ve ciddiyeti anatomik olarak değerlendirilmesinde kullanılan başlıca testler Gensini ve SYNTAX skorum testleridir. Her iki skorum sistemi koroner arter anatomi morfoloji ve stenoz ağırlığını gösterir, ama SYNTAX skoru bunun yanında kalsifikasyonu düzeyini damar tortiyozitesini, lezyonun bifurkasyon veya trifurkasyon olup olmadığını da değerlendirir. Ana farklardan biri

Gensini skorlaması %25 koroner arter darlığından başlar, SYNTAX skorlaması %50 koroner arter darlığından başlar (77-78).

SYNTAX skoru; KABG ile değil ama PKG ile tedavi edilen hastalarda, majör advers kardiyak olayların bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, PKG'yi takiben en yüksek advers olay riskine sahip olan hastaları belirleyerek optimal tedavi seçimine yardımcı olmak açısından rol oynar. SYNTAX skoru ile revaskülarizasyon stratejisi ve tedavi seçeneği değerlendirilir. SYNTAX skorunda 22 ve altı düşük, 23-32 arası orta, 32 ve üstü yüksek skorlama olarak yapılan çalışmalarda kabul görmektedir (79-80).

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 edilmiştir. 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. Bu skorlama sistemine göre anjiyografik darlık derecesi; %0-25 arası için 1 puan, %25-50 arası için 2 puan, %50-75 arası için 4 puan, %75-90 arası için 8 puan, %90-99 arası için 16 puan %100 tam tıkalı lezyon için 32 puan verilmiştir. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılmıştır. (Sol ana koroner lezyonu için 5 puan, proksimal sol ön inen dal ve sol sirkumfleks arter için 2.5 puan; orta sol inen arter lezyonu için 1.5 puan; birinci diyagonal dal ve obtus marjinal dalları ve sağ koroner arter için 1 puan; ikinci diyagonal ve sol sirkumfleks arter posterolateral dal için 0.5 puan) ve çıkan sonuçlar toplanarak her hasta için Gensini Skoru elde edilir (Tablo 10). Gensini skorlamasında 54 ve üstü yüksek 24-54 arası orta 24 altı düşük skor grubu olarak birçok çalışmada değerlendirilmektedir (81-82).

Birçok çalışmada koroner arter hastalığı yaygınlığının düzeyini göstermek için Gensini skorlaması kullanılmıştır. Örneğin Mezaki ve arkadaşları thrombomodulin, C-reaktif proteini, Serum Amiloid A proteininin koroner arter hastalığı yaygınlığı ile ilişkisini göstermek için bu skorlamayı kullanmışlardır (85). Masood ve arkadaşları da yüksek duyarlıklı C-reaktif proteini,

Duran ve arkadaşları ürik asiti, Krecki ve arkadaşları serum angiogenin, adiponektin, resistin düzeylerinin KAH yaygınlığı ile ilişkisini Gensini skorlama sistemi ile gösterilmiştir. Yine Şentürk ve arkadaşları kolin düzeyi, Deveci ve arkadaşları da mikroalbumuniri ile koroner yaygınlığı ile ilişkilendirmek için Gensini skorlama sistemini kullanmıştır (86-90).

Tablo 10: Gensini Skorlaması (84)

| Lümen Darlığı | Skor | Çarpım Faktörü |
|--|------|----------------|
| 25% | 1 | |
| %26-50 | 2 | |
| %51-75 | 4 | |
| %76-90 | 8 | |
| %91-99 | 16 | |
| 100% | 32 | |
| Sol koroner arter | | |
| Sol ana koroner arter | | 5 |
| Sol anterior inen arter | | |
| Proksimal segment | | 2,5 |
| Orta segment | | 1,5 |
| Apikal segment | | 1 |
| 1.Diyagonall | | 1 |
| 2.Diyagonall | | 0,5 |
| Sirkumfleks arter | | |
| Proksimal segment | | 2,5(3,5)* |
| Orta segment Distal segment | | 1 (2) * |
| Distal segment | | 1 (2) * |
| Obtus marginal dalı | | 1 |
| Posterolateral dal | | |
| Sağ koroner arter | | |
| Proksimal segment | | 1 |
| Orta segment | | 1 |
| Distal segment | | 1 |
| Posteriyor inen arter | | 1 |
| *Sirkumflex arter dominant ise çarpım tablosu parantez içindeki değer kullanıldı | | |

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kardiyoloji polikliniği ve acil servise 1 nisan 2012-1 aralık 2012 tarihleri arasındaki yüksek riskli USAP/NSTMI ön tanılı 70 hasta (45 E, 25K; yaş ortalaması 62.1±10.6 yıl) dahil edildi. Hastalar ACC/AHA kararsız angina risk değerlendirmesine göre yüksek riskli hastalardı ve hepsi göğüs ağrısının ilk 3 saatinde başvurmuştu (Tablo 3) (91). Hastalar angina veya angina ekivalanı şikayetleri ile başvuran, beraberinde, EKG'lerinde ST segment depresyonu veya belirgin T dalga inversiyonu saptanan ve/veya miyokardiyal nekroz biyobelirteçleri hafif düzeyde yüksek olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya ST elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalar, kararlı angina pektorisli hastalarla ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olanlar, gebeliği olan, son dönem böbrek yetersizliği, kanser hastalığı, serebrovasküler olay, pulmoner emboli geçiren ve nefrotik sendrom veya kronik karaciğer hastalığı gibi plazma albümin düzeylerini etkileyecek hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalara güncel kılavuzlar ışığı altında 300 mg asetil salisilik asit, klopidoğrel (600 mg), enoxaparin, atorvastatin, oral beta bloker, ACE inhibitörü ve ağrısı olanlara intravenöz nitrat tedavisi standart olarak uygulandı. Perkütan koroner girişim yapılmasına karar verilen hastalar ile gerekli görülen hastalara tirofiban infüzyonu verildi. Çalışma kriterlerimize uygun olan hastalara acil serviste veya ekokardiyografi laboratuvarında GE VingMed Vivid 7 cihaz ile (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) standart ekokardiyografik ölçümler yapıldı. Ekokardiyografi ile değerlendirilerek kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalığı taşiaritmisi tespit edilmiş 5 hasta çalışmadan dışlandı. Çalışma 65 hasta (40 E, 25 K; yaş ortalaması 59.7±12.1 yıl) ile tamamlandı.

Tüm hastalara koroner anjiyografi işlemi yapıldı. Koroner anjiyografi işlemi Philips marka (Integris BH 5000, Philips, Netherland) koroner anjiyografi cihazıyla uygulandı. 7 french (F) ve 8F kateterler kullanılarak Judkins tekniği ile femoral yoldan yapılan selektif koroner anjiyografiler kantitatif değerlendirme sistemiyle (AET-met S.P.A. Italy QCA) değerlendirildi. Koroner anjiyografi değerlendirmesinde herhangi bir damarda veya onun yan dalında arteriyel

lümenin %50 ve üzeri daralması kritik darlık olarak kabul edildi. Koroner anjiyografi görüntüleri hastaların kliniğinden habersiz iki ayrı kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arterlerdeki daralmanın ciddiyetine iki işlemcinin ortak görüş birliği ile karar verildi. Bu kriterler baz alınarak hastaların 51'inde kritik (33 E, 18 K; yaş ortalaması 64.0 yıl), 14'ünde ise nonkritik (7 E, 7 K; yaş ortalamaları 45.5 yıl) KAH tespit edildi. Koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı Gensini skoru ile hesaplandı. Verilerin sağlıklı değerlendirilmesi amacıyla hastalar kritik KAH tespit edilenlerle edilmeyenler şeklinde 2 gruba ayrıca Gensini skorunun ciddiyetine göre hafif, orta ve ciddi olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Gensini skortlama sistemi; Gensini skortlaması 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 edilmiştir.

Bu skortlama sistemine göre anjiyografik darlık derecesi; %0-25 arası için 1 puan, %25-50 arası için 2 puan, %50-75 arası için 4 puan, %75-90 arası için 8 puan, %90-99 arası için 16 puan %100 tam tıkalı lezyon için 32 puan verilmiştir. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılmıştır. (Sol ana koroner lezyonu için 5 puan, proksimal sol ön inen dal ve sol sirkumfleks arter için 2.5 puan; orta sol inen arter lezyonu için 1.5 puan; birinci diyagonal dal ve obtus marjinal dalları ve sağ koroner arter için 1 puan; ikinci diyagonal ve sol sirkumfleks arter posterolateral dal için 0.5 puan) ve çıkan sonuçlar toplanarak her hasta için Gensini Skoru elde edilir. Gensini skortlamasında 54 ve üstü yüksek 24-54 arası orta 24 altı düşük skor grubu olarak değerlendirildi (81-82).

Buna dayanarak hastalar Gensini skoru düşük, orta ve yüksek olarak 3 gruba da ayrıldı, kontrol ve ciddi KAH dışında bu 3 grupta ayrı olarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Düşük Gensini skoru olan grupta 25 kişi (13 K, 12 E), orta Gensini skoru olan grupta (6 K, 18 E) 24 kişi, yüksek Gensini skoru olan grupta (6 E, 10 K) 16 kişi olarak gruplara ayrıldı.

Laboratuvar parametreleri

Tüm hastalardan başvuru anında alınan venöz kandan Troponin T, CK-MB, CRP, BNP, kreatinin düzeyleri, lipid paneli, tam kan sayımı ölçüldü (Hastanemizde bakılan Troponin üst sınırı 0,06 ng/ml, BNP üst sınır 30 pg/ml, CRP üst sınır 5 mg/ml, CK-MB üst sınırı 5 mg/ml'dir). İskemi modifiye albümin düzeylerinin ölçülmesi için alınan venöz kan 4000 RPM'de 10 dakika santrifüj edilip İmmünoloji bölümünde -80 derece muhafaza edildi. Tüm kanlar toplandıktan sonra alınan kan örnekleri ELİSA yöntemi ile iskemi modifiye albümin kitlerinde (E90825Hu 96 Tests, Enzyme-linkes Immunosorbent Assay Kit For Ischemia Modified Albumin, China) çalışıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler median (maximal-minimal değer), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arası farklılıklar Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından kontrol ve ciddi KAH grubu ile düşük, orta, yüksek Gensini skoru olan grupların ayrı olarak karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında ortalamalar arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve ayrı ayrı gruplara IMA düzeyleri ile koroner arter hastalığının yaygınlığı ilişkisi regresyon analizi ile değerlendirildi. Yine IMA düzeyleri ile Gensini skorları arasındaki ilişki korelasyon analizi ile saptandı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Demografik Özellikleri

Gruplar, verilerin kıyaslanabilmesi amacıyla kritik (ciddi) koroner arter hastalığı varlığı ve gensini skoru ciddiyeti olmak üzere başlıca 2 kritere göre gruplara ayrıldı. Gruplar kritik KAH ve kritik KAH tespit edilmeyen (kontrol) olmak üzere ayrıldığında, 51 hastada kritik KAH hasta (33 E, 18 K; yaş ort. 62.1±10.6 yıl) ve 14 hastada ise nonkritik KAH (7E, 7K; yaş ort. 51.3±13.8 yıl) tespit edildi. Gruplar arasında demografik özellikler tablo 11’de gösterilmektedir.

Kritik KAH grubu ile kontrol grubu arasında sistolik kan basıncı, nabız, cinsiyet oranları, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, ailede KAH öyküsü varlığı, sigara içimi açısından benzerdi. Diastolik kan basıncı ve yaş ise kritik KAH tespit edilen gruptan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 11).

Tablo 11: Kritik KAH tespit edilenlerle edilmeyenlerin (kontrol) demografik özellikleri

| | Kritik KAH (n=51) | Kontrol (n=14) | P |
|---|------------------------------|---------------------------|--------------|
| Yaş (yıl) | 64 (41-82) | 45.5 (30-77) | 0.020 |
| Cinsiyet | 33 E, 18 K | 7 E, 7 K | 0.489 |
| Diabetes Mellitus | 21 | 4 | 0.583 |
| Hipertansiyon | 32 | 8 | 0.943 |
| Hiperlipidemi | 17 | 3 | 0.521 |
| Sigara kullanımı | 20 | 5 | 0.625 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 130 (100-180) | 125 (100-142) | 0.194 |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | 80 (50-100) | 70 (50-90) | 0.006 |
| Ailede KAH öyküsü | 12 | 5 | 0.493 |
| Nabız (atım/dakika) | 83 (59-120) | 76.5 (57-108) | 0.155 |

(p<0.05 istatistiksel anlamlı)

Gensini skoru 24 altında düşük, 24-54 arası orta ve 54 üzeri yüksek olarak sınıflandırıldı. Gruplar Gensini skoru ciddiyetine göre ayrıldığında 25 (13 K, 12 E, yaş ort. 57.7±17.7 yıl) hastada düşük, 24 (6 K, 18 E, yaş ort. 59.4±9.5 yıl) hastada orta, 16 (6K, 10E, yaş ort. 62.8±9.1 yıl) hastada yüksek Gensini skoru saptandı. Bu 3 grup arasında demografik özellikler (yaş, cinsiyet, diyabettus mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, sistolik akn basıncı, diastolik kan basıncı, ailede KAH öyküsü, nabız) açısından tamamen benzerdi (Tablo 12).

Gensini skoru düşük (<24) olan 25 hastanın 11' inde, orta (24-54) ve yüksek (>54) olan hastaların tamamında koroner arter hastalığı kritik düzeyde idi.

Tablo 12: Hafif, orta, yüksek Gensini skoru olan grupların demografik bulguları

| | Düşük Gensini Skoru (n=25) | Orta Gensini Skoru (n=24) | Yüksek Gensini Skoru (n=16) | P |
|---|---|--|--|----------|
| Yaş (yıl) | 60.0 (30-87) | 59.5 (45-78) | 65.0 (44-81) | 0.386 |
| Cinsiyet | 13 K, 12 E | 6 K, 18 E | 6 K, 10 E | 0.151 |
| Diabetes Mellitus | 8 | 10 | 7 | 0.690 |
| Hipertansiyon | 15 | 16 | 9 | 0.785 |
| Hiperlipidemi | 20 | 15 | 10 | 0.317 |
| Sigara kullanımı | 6 | 11 | 8 | 0.151 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 120 (100-160) | 130 (100-170) | 130 (110-180) | 0.677 |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | 80 (50-100) | 80 (50-100) | 80 (60-100) | 0.146 |
| Ailede KAH öyküsü | 6 | 8 | 3 | 0.561 |
| Nabız (atım/dakika) | 82.0 (57-120) | 85.5 (67-101) | 78.0 (64-102) | 0.405 |

(p<0.05 istatistiksel anlamlı)

4.2. Olguların Laboratuvar Bulguları

Ciddi KAH tespit edilen grup ile edilmeyen grup arasında kreatinin, ürik asit, açlık kan şekeri, LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol, CK-MB, tam kan sayımı (beyaz

kan hücresi, hemoglobin, platelet, mean platelet volüm) düzeyleri açısından fark yoktu.

Hafif, orta, yüksek Gensini skoru olan gruplar kreatinin, ürik asit, açlık kan şekeri, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, CK-MB, tam kan sayımı (beyaz kan hücresi, hemoglobin, platelet, mean platelet volüm) düzeyleri açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edilmedi. (Tablo 13).

Tablo 13: Hafif, orta, yüksek Gensini skoru olan gruplarında laboratuvar bulguları

| | Düşük Gensini Skoru Olan Grup (n:25) | Orta Gensini Skoru Olan Grup (n:24) | Yüksek Gensini Skoru Olan Grup (n:16) | p değeri |
|-------------------------------------|---|--|--|-----------------|
| Ürik asit (mg/dl) | 4.9 (2.9-7.3) | 6.35 (5-9.8) | 6.15 (3.9-9) | 0.106 |
| Açlık kan şekeri (mg/dl) | 110 (70-326) | 119 (70-1151) | 106 (86-374) | 0.766 |
| Kreatinin (mg/dl) | 1 (0.6-1.5) | 1 (0.8-1.5) | 1 (0.7-1.4) | 0.091 |
| LDL (mg/dl) | 98 (45-159) | 111 (60-192) | 108 (58-201) | 0.095 |
| HDL (mg/dl) | 31 (21-85) | 31 (18-49) | 33.5 (22-62) | 0.816 |
| Trigliserit (mg/dl) | 116 (60-335) | 152.5 (65-266) | 114.5 (80-326) | 0.904 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 154 (89-231) | 190.5 (106-250) | 171.5 (93-251) | 0.082 |
| WBC (1000/µl) | 7.9 (3.8-20) | 8.3 (3.9-17) | 8.5 (4-12.4) | 0.852 |
| PLT (1000/µl) | 233 (124-383) | 226.5 (129-368) | 219.5 (127-385) | 0.808 |
| MPV (fl) | 8.2(6.6-9.3) | 7.85(5.8-10) | 8.2(6.8-9.3) | 0.676 |
| HBG (g/dl) | 12.1(9.2-15.9) | 13.4(8.2-17.5) | 12.2(9.4-16.3) | 0.203 |

(P<0.05 istatistiksel anlamlı)

4.3. İMA, Troponin, CRP, BNP değerleri

Kritik KAH tespit edilenlerle edilmeyenler kıyaslandığında; kritik KAH tespit edilen hastalarda kritik KAH tespit edilmeyenlere göre BNP düzeyleri anlamlı olarak yüksekti (p = 0.012) (Tablo 14).

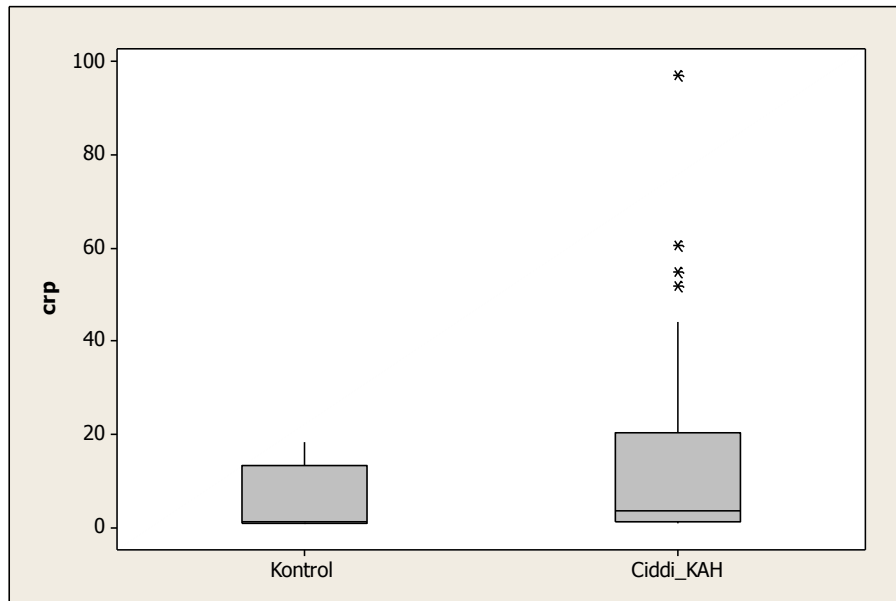
CRP ve troponin düzeyleri yine kritik KAH tespit edilenlerde edilmeyenlere göre yüksekti ancak istatistik olarak anlamlı değildi (Tablo 14). Bununla birlikte CRP düzeyleri anlamlılığa yakındı (p=0.076).

Kritik KAH grubunda İMA değerleri kontrol grubuna oranla belirgin olarak yüksekti ve istatistik olarak anlamlı ölçüldü (p<0.001).

Tablo 14: İMA, Troponin, CRP, BNP düzeylerinin kritik KAH tespit edilenlerle edilmeyenler arasında kıyaslanması

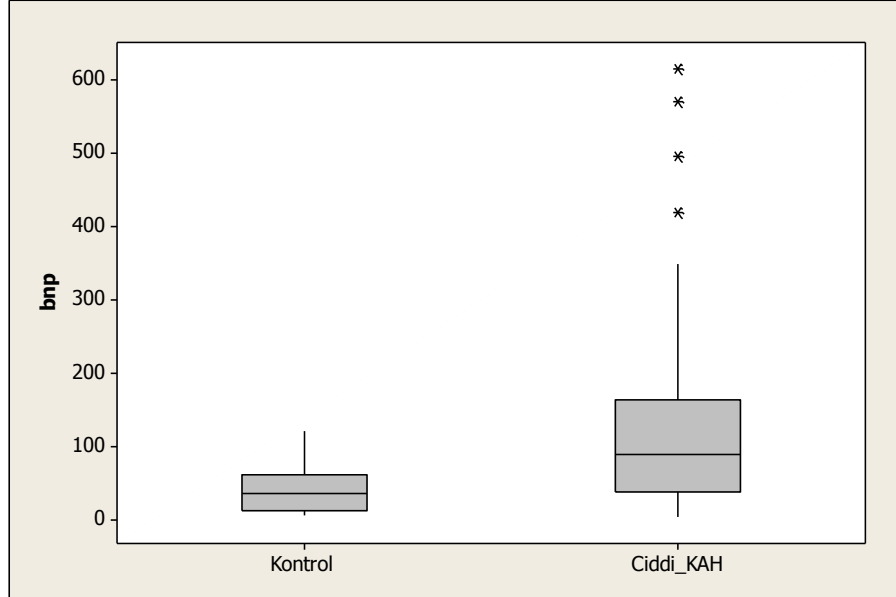
| | Kritik KAH (n=51) | Kritik KAH olmayan (n=14) | p değeri |
|-------------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| İMA (ng/ml) | 206 (8-1131) | 23 (2-123) | <0.001 |
| CRP (mg/dl) | 3.8 (1-97) | 1.1 (1-18.5) | 0.076 |
| BNP (pg/ml) | 90 (3-614.6) | 36.4 (7.1-121.3) | 0.012 |
| Troponin (ng/ml) | 0.03 (0-4.1) | 0.01 (0.1-2.3) | 0.632 |

(p<0.05 istatistiksel anlamlı)



Grafik 1: CRP' nin ciddi KAH grubu ile kontrol grubunda dağılımı

Ciddi KAH grubunda CRP düzeyleri daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı olmasada anlamlılığa yakın olup Grafik 1’ de gösterilmektedir (p= 0.076).



Grafik 2: BNP'nin Ciddi KAH grubu ile kontrol grubunda dağılımı

Grafik 2’ de gözleendiği gibi ciddi KAH grubunda kontrol grubuna göre BNP değerleri yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.012).

Gruplar Gensini skorunun ciddiyetine göre ayrıldığında yüksek Gensini skoru yüksek olan grupta; BNP düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.005) (Tablo 15). Gensini skoru artması ile birlikte BNP’ de yükselme gözlenildi.

Troponin düzeyleri yüksek Gensini skoru olan grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.034) (Tablo 15).

İMA, Gruplar Gensini skorunun ciddiyetine göre ayrıldığında, Gensini skoru artması ile birlikte yükselme gözlenmiş olsada istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi (p=0.268) (Tablo 15).

CRP, Gensini skoru artması ile hafif artış göstermiş olsada istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir (p=0.291).

Post hoc analizlerde BNP düzeyleri yüksek Gensini skoru olanlarda düşük skoru olanlara göre anlamlı olarak yüksekti [137.7 (36-496)’e karşın 33.2 (7-238); p=0.001]. Diğer post hoc analizlerde BNP açısından fark gözlenmedi. Troponin

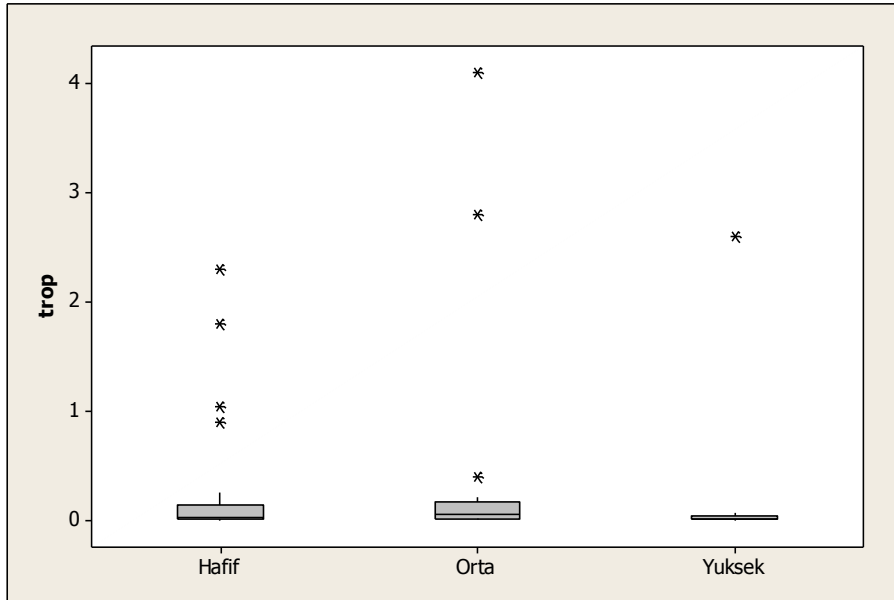
düzeyleri açısından post hoc analizlerde yine orta Gensini skoru olanlarda yüksek Gensini skoru olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunurken [0.06 (0.008-4.1)]'e karşın 0.01 (0.002-2.6); $p=0.006$], diğer post hoc analizlerde grupların ikili karşılaştırmasında fark gözlenmedi.

CK-MB ve İMA değerleri açısından post hoc analizlerinde ikili grupların karşılaştırmasında anlamlı fark gözlenmedi.

Tablo 15: Hafif, orta ve yüksek Gensini skoru olan gruplarda İMA, Troponin, CRP, BNP düzeylerinin kıyaslanması.

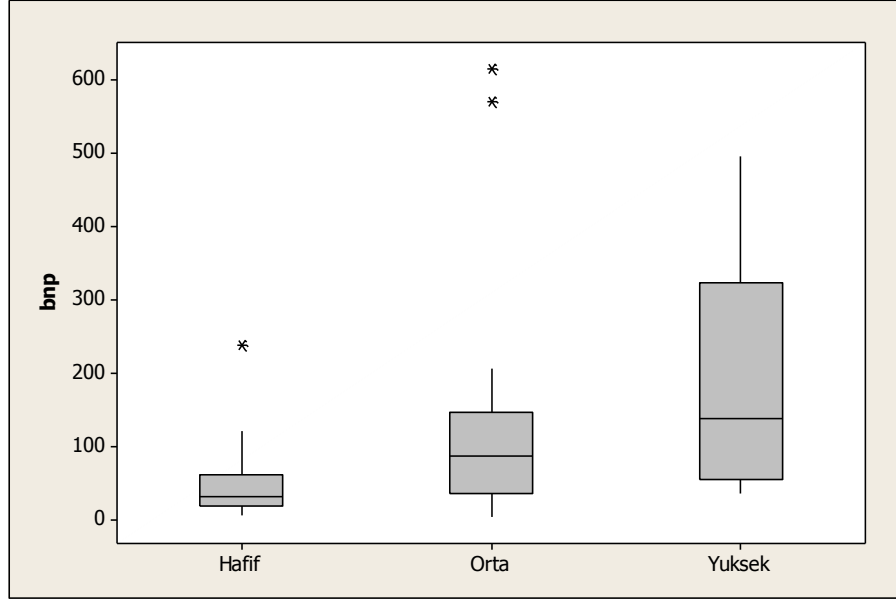
| | Düşük Gensini Skoru Olan Grup (n=25) | Orta Gensini Skoru Olan Grup (n=24) | Yüksek Gensini Skoru Olan Grup (n=16) | p değeri |
|------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| İMA (ng/ml) | 101 (2-1256) | 225.5 (2-841) | 218.5 (2-1131) | 0.268 |
| CRP(mg/dl) | 1.1 (1-55) | 3.7 (1-97) | 3.75 (1.1-41.2) | 0.291 |
| BNP (pg/ml) | 33.2 (7-238) | 87.5 (5-615) | 137.7 (36-496) | 0.005 |
| Troponin (ng/ml) | 0.25 (0.01-2.3) | 0.06 (0.008-4.1) | 0.01 (0.002-2.6) | 0.034 |

($p<0.05$ istatistiksel anlamlı)



Grafik 3: Troponinin Hafif, orta, yüksek Gensini skoru olan gruplar arasında dağılımı

Grafik 3’ de gözlendiği gibi Troponin düzeyleri yüksek Gensini skoru olan grupta diğer gruplara göre düşük bulundu ($p=0.034$).



Grafik 4: BNP düzeylerinin hafif, orta, yüksek Gensini skoru olan gruplar arasında dağılımı

Grafik 4’ de gözlendiği gibi Gensini skoru artması ile birlikte BNP’ de istatistiksel olarak anlamlı yükselme gözlenildi ($p=0.005$).

4.4. Sistolik Fonksiyonlar

Kritik KAH tespit edilenlerde edilmeyenlere göre ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak düşüktü [58 (40-62)’e karşın 60 (45-63); $p=0.048$].

Yine yüksek Gensini skoru olan grupta diğer gruplara göre ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak düşüktü [50 (40-60)’a karşın 60 (45-63), 58 (62-40); $p=0.004$].

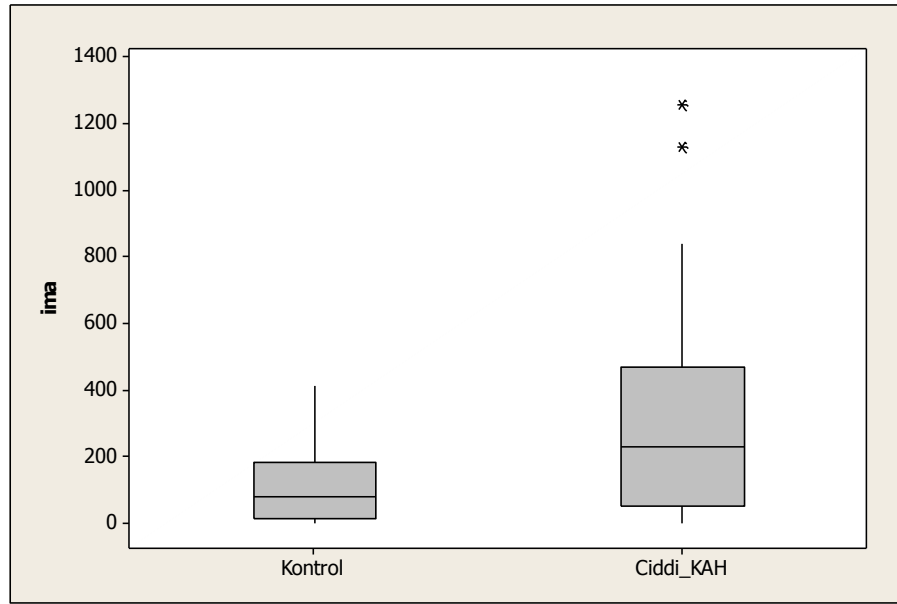
4.5. Gensini Skorlarının Gruplarda Kıyaslanması

Ciddi KAH grubunda Gensini skoru belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 16).

Tablo 16: Kritik ve kritik olmayan KAH grubunda Gensini skoru bulguları

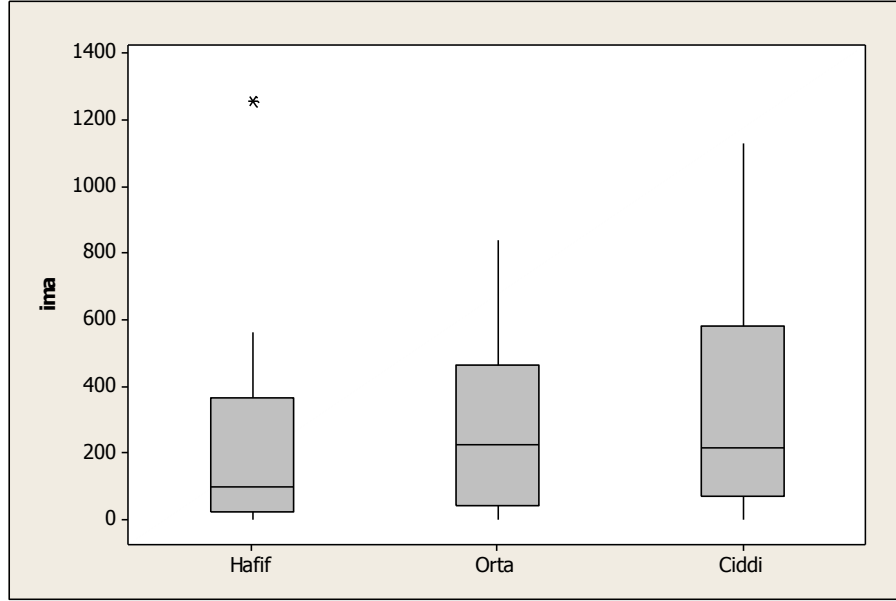
| | Ciddi KAH Grubu (n:51) | Kontrol Grubu (n:14) | p değeri |
|----------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Gensini Skoru | 32.5 (162-4) | 5.5 (10.5-2) | <0.001 |

(P<0.05 istatistiksel anlamlı)



Grafik 5: İMA 'nın Ciddi KAH ile kontrol grubu arasındaki dağılımının grafiği

Grafik 5' de gözlemlendiği gibi Kritik KAH grubunda İMA değerleri kontrol grubuna oranla belirgin olarak yüksek hesaplandı (p<0.001) .



Grafik 6: İMA'nın Hafif, orta, yüksek Gensini skoru olan gruplar arasında dağılımının grafiği

Grafik 6' da gözleendiği gibi İMA değerlerinde, Gensini skoru artması ile birlikte yükselme gözlenmiş olsada istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir ($p=0.268$).

4.6. Gensini Skoru ile İMA, BNP, CRP ve Troponin Düzeylerinin İlişkisi

Gensini skoru ile parametrelerin ilişkisini incelemek amacıyla İMA, BNP, CRP, Troponin değerleri ile bir model oluşturuldu. Oluşturulan model sonrası Gensini skoruna etki eden parametreler BNP ve CRP' idi (Tablo 17). Gensini skoru arttıkça BNP' nin arttığı, CRP' nin azaldığı gözlenildi.

Korelasyon analizinde ise Gensini skoru ile İMA ve yaş arasında zayıf korelasyon tespit edilirken (sırasıyla $r=0.25$; $p=0.05$, $r=0.28$; $p=0.03$), BNP düzeyleri ile orta derecede korelasyon gözlenmiştir ($r=0.44$; $p=0.02$).

Ejeksiyon fraksiyonu ile İMA, BNP, troponin, CRP arasında korelasyon tespit edilmedi.

Nonkritik KAH olan hastalar dışlandıktan sonra kritik KAH olan 51 hastada yapılan korelasyon analizinde yine Gensini skoru ile BNP arasında yakın ilişki bulundu ($r=0.35$; $p=0.04$). İMA ile Gensini skoru arasında ilişki bulunamadı.

Tablo 17: Çalışma grubunda Gensini skoruna etki eden değişkenlerin regresyon analizi

| | β | t | p |
|-------------|---------|--------|--------------|
| Sabit değer | 28,888 | 3,447 | 0,002 |
| İMA | 0.028 | 1.499 | 0.144 |
| BNP | 0.157 | 3.897 | 0.001 |
| TROPONİN | -13.750 | -1.441 | 0.160 |
| CRP | -0.763 | -2.595 | 0.015 |

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, %28.9'dan %36.3'e yükseleceğini göstermektedir (1). TEKHARF çalışması, erişkinlerimizde yıllık koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerde binde 5.2, kadınlarda binde 3.2 olarak bulmuştur (4).

Akut koroner sendrom (AKS), ortak sonucun akut miyokard iskemisi olduğu ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü, unstabil angina pectoris ve ani kardiyak ölümden oluşan genel bir tanım olmakla birlikte koroner arter hastalığının akut klinik tablosu şeklinde ortaya çıkmaktadır. Tetkik ve tedavideki gelişmelere rağmen USAP/NSTMI hastane içi mortalitesi %3-5 arasında iken 6 aylık mortalitesi %13'e çıkmaktadır (111) . Bu nedendir ki bu grup hastalarda erken tanı ve tedavi kadar koroner arter hastalığının ciddiyetini ve yaygınlığını öngörmek önem arzedebilir. Koroner arter hastalığının yaygınlığının ve ciddiyetinin henüz invaziv işlemler (koroner anjiyografi, CT anjiyografi) yapılmadan öngörülmesi hastalara yaklaşımımızı ve yoğun merkezlerde hangi hastalara öncelikli yaklaşacağımızı konusunda bize yardımcı olabilir. Koroner arter hastalığının ciddiyetinin öngörülmesinde başta anamnez ve klinik değerlendirme olmak üzere, elektrokardiyogram, ekokardiyografi noninvaziv olarak faydalı olabilmektedir. Bununla birlikte özellikle diyabetik ve yaşlı hastalarda klinik değerlendirme ve elektrokardiyografi pratik olmakla birlikte tanısal değeri düşüktür. Ekokardiyografi global olarak sol ventrikül fonksiyonlarını gösterebilmekle beraber koroner arter darlığının derecesini ve ciddiyetini akut durumda göstermeyebilir. Yine yetersiz ekokardiyografik pencere bazı hastalarda görüntü kalitesini etkileyen faktörlerdendir. Bu nedenle laboratuvar şartlarında noninvaziv olarak kolayca test edilebilecek belirteçlerin yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla çeşitli laboratuvar testleri invaziv görüntüleme öncesi çeşitli hastaların başvuru anından itibaren koroner arter hastalığının yaygınlığını değerlendirmede deneysel olarak araştırılmıştır. İdeal bir belirteç miyokard hasarından bağımsız olarak iskemiye tayin edebilmeli, erken dönemde yükselmeli, yeterli sürede dolaşımda bulunup saptanmalı,

kolay ölçülebilmeli, maliyeti uygun olmalı, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olmalı ve ortalama 24 saatlik bir sürede referans aralığı içine geri dönmeli, böylece tekrarlayan bir iskemi atağının tayini mümkün olabilmelidir (76).

Bu amaçla son yıllarda İMA üzerine olan ilgi artmıştır. Klinik pratiğimize girmemiş olsa bile İMA üzerine birçok deneysel çalışma yapılmıştır. İMA iskeminin erken döneminde yükselmesi ve 24 saat boyunca yüksek seyretmesi nedeni ile iskemik kondüsyonlarda çalışma yapılmıştır. FDA tarafından onaylanmış olması da artmış ilginin bir başka nedenidir (76). İMA yapılan çalışmalarda Akut koroner sendrom dışında, son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, gastrik kanser, prostat hiperplazisi, hiperkolesterolemi, serobrovasküler travma, testiküler torsiyon, infeksiyonlarda, iskelet kası iskemisinde, gebelikte özellikle de düşük doğum ağırlıklı doğumlarda, kronik hepatit C hastalarında, perinatal asfiksi, mezenter iskemide, albumin düzeylerindeki değişikliklerden etkilendiği gösterilmiştir (95-105).

Gençpınar ve arkadaşları (ark) Koroner bypass (KABG) operasyonunda gelişebilen iskemi durumunda İMA'nın değerini araştırmışlardır. Otuz hastada yaptıkları bu çalışma sonucunda İMA'nın iskemiye göstermekle kalmayıp rutinde kullanılan CK-MB ve troponinden daha erken yükseldiğini gösterdiler (112). Kanko ve ark daha ötesine giderek KABG'de iskeminin İMA sayesinde erken teşhisinin tedaviyi yönlendirebileceği ve prognostik bir marker olarak kullanılabileceğini gösterdiler (113). Bir diğer çalışmada Özçelik ve ark. Orta serebral arter tıkanıklıklarına bağlı inme geçiren hastalarda olayın ilk 12 saatinde bakılan İMA düzeylerinin iskemiye göstermede erken dönemde kullanılabilmesini gösterdiler. Bununla birlikte çalışmalarının sonucunda İMA'nın CRP' den daha üstün olduğunu ve rutin uygulamada görüntüleme yöntemlerine katkı verebileceğini ifade ettiler (114). Özdem ve ark. başvuru anında normal olduğu halde, acile başvurduktan 6-12 saat sonra troponin ve CK-MB değerleri yükselen 41 akut koroner sendromlu hastada İMA düzeylerini incelediler. Bu değerleri kontrol grubu ile karşılaştırdılar. Çalışmalarının sonucunda Serum İMA düzeylerinin miyokard iskemisinden hemen sonra arttığını, yüksek bir duyarlılığa ve negatif prediktif değere sahip olduğunu gösterdiler. İMA'nın myokard iskemisi tanı ve tedavisinde yararlı bir biyokimyasal parametre olabileceğini ifade ettiler (115). Özdem ve arkadaşları çalışma gruplarında

STMI-NSTMI/USAP olmak üzere tüm akut koroner sendromlu olguları dahil ettiler. İMA için cut-off değerini 74.1 olarak belirlediler. Biz ise çalışmamızda sadece yüksek riskli NSTMI/USAP'lı hastaları dahil ettik. Çalışma grubumuzun ortalama İMA değeri de benzer şekilde yüksekti. Başvuru anında aldığımız kan örneklerinde İMA düzeylerinin yüksek bulunması bu hasta grubunda erken dönemde iskeminin tanısında önemli olabileceğini göstermektedir. Wudkowska ve ark., NSTMI/USAP ile presente olan akut koroner sendromlu hastalarda İMA'nın iki klinik tabloyu ayırt edip edemeyeceğini araştırdılar. Bu amaçla çalışma gruplarında troponin pozitif ve negative hastalarda İMA düzeylerini incelediler. İMA düzeyleri arasında fark bulamadılar ve sonuçta NSTMI ile USAP hastalarında İMA düzeylerinde fark görmediklerini ifade ettiler. Bununla birlikte İMA düzeylerinin göğüs ağrısının süresi ile yakın ilişkili olduğunu ve BNP düzeyleri ile korelasyon gösterdiğini ifade ettiler (116). Çalışmamızda göğüs ağrısının ilk 3 saatinde olup acil servise gelen NSTMI/USAP hastalarını dahil ettik. İMA düzeyleri Wudkowska ve ark.'a benzer şekilde bizim hasta grubumuzda da yüksekti ancak BNP düzeyleri ile korelasyon göstermemekteydi.

İMA'nın oluş mekanizması hala net olarak bilinmemektedir. Albumin modifikasyon prosesinde aktif oksijen formlarının rol oynadığı konusuna dikkat çekilmiştir. Myokarddaki iskemi-reperfüzyon ile ilişkili oksidatif stress insan albuminie kobalt iyonu bağlanmasında azalmaya neden olmaktadır (117). Yine Roy ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada aktif oksijen formlarının bilhassa hidroksil radikallerinin kimyasal olarak insan albuminini modifiye edip İMA oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir (118).

BNP; son yıllarda gerek akut gerekse de kronik kalp yetersizliğinde tanısal bir araç olarak oldukça önem kazanmış bir molekül olup yapılan çalışmalarda önemi gittikçe artan bir moleküldür. Konjenital kalp hastalıkları, bypass cerrahisi, pulmoner emboli gibi hastalıkların tanı ve tedavisinde giderek kullanımı artmaktadır (119-121). Akut koroner sendromların tanı ve tedavisinde de BNP'nin değeri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Choi ve ark NSTMI hastalarında BNP düzeylerinin tanı ve tedavideki rolünü araştırmışlardır. BNP düzeylerinin iskeminin yaygınlığı ile korele olduğunu hem diğer kardiyak biyomarkerlarla, hem ekokardiyografideki WMSI ile olan yakın ilişkisi ile gösterdiler. Bununla birlikte BNP düzeyleri Gensini

skoru ile bizim çalışmamızda olduğu gibi korelasyon göstermekteydi (122). Bir diğer çalışmada Shahabi ve ark. stabil angina pektorisli 92 hastada koroner arter hastalığı yaygınlığının BNP ile olan ilişkisini incelediler. Çalışma sonuçlarında BNP düzeylerinin koroner arter hastalığının yaygınlığını gösterebildiğini ifade ettiler (123). Palazzuoli ve ark da NSTMI hastalarında BNP düzeylerinin bizim çalışmamızda olduğu gibi hem koroner arter hastalığının yaygınlığı hemde ciddiyeti ile ilişkili olduğunu ifade ettiler (124).

Çalışmamızda İMA düzeylerine ilaveten BNP, CRP, troponin düzeylerinin koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı ile olan ilişkisini inceledik. İMA düzeylerinin kritik koroner darlığı olan hastalarda olmayanlara göre yüksekti. Ancak Gensini skoru yüksek hastalar ile düşük hastalar arasında fark yoktu ve korelasyon ile regresyon analizlerinde de Gensini skoru ile İMA arasında ilişki gösterilemedi. Bununla birlikte gerek koroner arter darlığı ciddi olanlarda olmayanlara göre, gerekse de Gensini skoru yüksek hastalarda düşük hastalara göre BNP düzeyleri yüksekti. Ayrıca korelasyon ve regresyon analizlerinde Gensini skoru ile en iyi ilişki gösteren parametre BNP' idi. Buda bize USAP/NSTMI hastalarında İMA düzeylerinden ziyade BNP düzeylerinin koroner arter hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini göstermede daha değerli olabileceğini düşündürdü.

İMA düzeylerinin kritik darlığı olanlarda kritik darlığı olmayanlar göre yüksek olmasına rağmen Gensini skoru hafif, orta, ciddi olan gruplar arasında benzerdi. Bunu şöyle izah edebiliriz. İskemiye neden olabilecek kadar kritik darlığı olan her hastanın koroner arter hastalığı yaygın olmayabilir. Yaygın koroner arter hastalığı da her zaman iskemiye neden olmayabilir. Kaldı ki Gensini skoru fonksiyonel bir sınıflandırma değil anatomik bir sınıflandırmadır.

Yaş ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyonun mevcut olması beklediğimiz bir bulgudur. Yaş arttıkça koroner arter hastalığı yaygınlığının artması olağandır. Kritik KAH tespit edilenlerle birlikte yüksek Gensini skoru olan grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulununan ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması da ayrıca bekledimiz bir bulgudur. Koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyeti artması ile ejeksiyonun fraksiyonunda azalma beklenir . Ayrıca troponin düzeyinin orta Gensini skoru olanlarda diğer gruplara göre yüksek olmasını ise bir

koinsidans olduğunu düşünmekteyiz. Olgu sayısının daha fazla olduğu bir çalışmada sonuçların daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiğine inanıyoruz.

Bu veriler bize İMA düzeylerinin akut koroner sendromlu hastalarda iskemi oluşturacak kadar kritik koroner arter hastalığını gösterebileceğini ancak koroner arter hastalığının yaygınlığı konusunda bize fikir veremeyeceğini gösterdi. Bununla birlikte çalışmamızdan çıkan sekonder bir sonuç olarak akut koroner sendromlu hastalarda gerek kritik KAH'ını gerekse koroner arter hastalığı yaygınlığını, BNP düzeyleri özellikle de ileri yaştaki hasta grubunda öngörmede diğer laboratuvar parametrelerinden daha faydalı olabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları;

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı olgu sayımızın kısıtlı olmasıydı. Özellikle kritik darlık olanla olmayan hasta sayısı arasında belirgin fark, belli zaman süreci içerisinde ardışık hastaları randomize olarak almış olmamızdan kaynaklandı. Diğer bir kısıtlılık ise çalışma grubumuzun sadece NSTMI/USAP hastaları ile sınırlı olmasıydı. O nedenle bulgularımız akut koroner sendromlu tüm hastalara uyarlanamamaktadır. Mevcut iskemik yükü miyokard perfüzyon sintigrafisi veya stress eko gibi yöntemlerle gösteremememiz iskemiye kantite edemememiz dolayısıyla İMA ile total iskemik yük arasındaki ilişkiyi gösteremememiz diğer bir kısıtlılık idi. Gensini skorlaması koroner arter hastalığının yaygınlığını anatomik olarak göstermektedir. Anatomik olarak yaygın olan bir koroner arter hastalığı fonksiyonel olarak iskemi yapmayabilir. Bu nedenle İMA düzeyleri ile iskeminin derecesini gösteremememiz diğer bir kısıtlılık idi. Elimizdeki kitlerin kısıtlı sayıda olmasından dolayı geniş bir normal hasta popülasyonunda kendi şartlarımızda İMA'da cut-off değeri veremedik. Belli bir zaman diliminde kriterlerimize uyan hastaları çalışmaya dahil etmemizden dolayı kritik KAH saptanan grupla saptanmayan grupların yaşlarının belirgin düzeyde farklı olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı idi.

6. SONUÇLAR

- 1) İskemik kalp hastalığı tüm Dünyada ülkemizde olduğu gibi ciddi bir sağlık problemidir. Günümüzde kullanılan tanı testleri daha çok tanı ve iskemik ile nekroz sahasının genişliğini belirlemede kullanılmaktadır
- 2) Mevcut biyobelirteçlerden troponin T, CK-MB nin yüksekliği tanıda ve nekroz sahasının genişliğini belirlemede işimize yaramaktadır. Nekrozun olmadığı AKS' de (kararsız angina pektoriste) bu testler tanıda yetersiz kaldığı gibi KAH yaygınlığını belirlemede de yetersiz kalmaktadır.
- 3) İMA düzeyleri NSTMI/USAP kliniği ile gelen akut koroner sendromlu hastalarda iskeminin erken dönemlerinde artış göstermekte ve iskemiye gösterebilmektedir.
- 4) KAH tanısında sensitivitesi ve spesifitesi kayda değer bulunan İMA'nın ciddi KAH ayırımında yararlı olabileceği fakat KAH yaygınlığını ön görmede anlamlı bir biyobelirteç olmadığı gözlenmiştir.
- 5) Unstabil anjina pektorisli ve NSTMI' lı hastalarda, koroner arter hastalığının yaygınlığını ön görmede yaş ve BNP yüksekliği önemlidir ve KAH yaygınlığı ile en iyi korelasyon gösteren parametre BNP değeridir.
- 6) Akut koroner sendromda, İMA' nin koroner arter hastalığını belirlemedeki rolü için gelecekte detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Rasim Enar. Kalbin Fizik Muayenesi Tekniği ve klinik İp Uçları. Temel Kardiyoloji 2012 ; 205-223.
2. Chockalignam A, Balaguer-Vintro, Achutti A, Impending Global Pandemic of Cardiovascular Diseases; Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition, Can J Cardiol. 2000; 16: 231-235.
3. Murray CJ, Lopez AD, Mortality by cause for eight regions of the world. Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1269–1276.
4. Onat A, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ, Sansoy V. Türk Erişkinlerinde Ölüm ve Koroner Olaylar: TEKHARF Çalışması Kohortunun 5-Yıllık Takibi. Türk Kardiyol Dern Arş. 1996; 24 (1): 8-15.
5. Onat A, Şurdum-Avcı G, Soydan İ, Koylan N, Sansoy V, Tokgözoğlu L. Türk, Erişkinlerinde kalp sağlığının dünü ve bugünü: TEKHARF çalışmasının sağladığı üç boyutlu harita. Kibele Tanıtım, İstanbul, 1996.
6. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. Curr Opin Lipidol 1998; 9: 471–474.
7. Öngen Z. Aterosklerozun Patogenezi. Editör: Erol Ç. Klinik Kardiyoloji 1. Baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel, 2004, 1-17.
8. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006; 31: 386-393.
9. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders 2005; 35: 921-939.
10. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, Dave R, Chang YH, Peterson H. Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1885-1894.
11. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 1135-1143.

12. Shah PK. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997; 79: 17-23.
13. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, 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: 1355-1374.
14. Crawford MH, DiMarco JP, Editör: Dursun AN, Crawford Kardiyoloji 1. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2003; 2-14.
15. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(4):1348-59.
16. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84 (10): 917-38.
17. Hamm CW, Möllmann, H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editors. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009. 535-97.
18. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med.* 2003; 138 (11): 891-7.
19. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab.* 1999; 25 (3): 199-211.
20. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366 (9493): 1267-78.

21. Brewer HB, Jr. Increasing HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med.* 2004; 350 (15): 1491-4.
22. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14 (Suppl. 2): E1-40.
23. Lüscher AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part II: clinical implications. *Circulation.* 2004; 110 (14): 2066-71.
24. Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genet Med.* 2003; 5 (4): 269-85.
25. Güleç S. Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2009; 37 (Suppl. 2): 1-10.
26. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet.* 2008; 49 (3): 267-82.
27. McDowell IF, Lang D. Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J Nutr.* 2000; 130 (Suppl. 2): 369-72.
28. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002; 325 (7374): 1202.
29. Tavlı T, Pekel N. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics.* 2011; 4 (2): 16-20.
30. Yıldırım A. Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP). *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2005; 33 (6): 360-371.
31. Smith EB, Thompson WD, Crosbie L, Stirk CM. Fibrinogen/fibrin in atherogenesis. *Eur J Epidemiol.* 1992; 8 (Suppl. 1): 83-87.
32. Koylan N. Lipoprotein (a) ve ateroskleroz. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1999; 27 (7): 483-90

33. Roberts KB, Califf RM, Harrel FE . The prognosis for patients with newonset angina who have undergone cardiac catheterization. *Circulation* 1983; 68: 970-978.
34. Cox J,Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scala for angina pectoris. *Ann Intern Med* 1992; 117: 673-683
35. Connolly TF, Elveback LR, Oxman HA. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota: IV. Prognostic value of the resting ECG at the time of initial diagnosis of angina pectoris. *Mayo Clin Proc.* 984; 121: 825–832.
36. Castaner A, Roig E, Serra A, et al. Risk stratification and prognosis of patient with recent onset angina. *Eur Heart J.* 1990; 11:868–875.
37. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JRV. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombus in sudden cardiac ischaemic death. *Eur Heart J* 1989; 10: 203–208.
38. Schwartz RS, Kullo IJ, Edwards WD. Pathogenesis of atherosclerosis. *Mayo Clinic Cardiology Rewiew* (2nd ed). Lippincott Williams&Wilkins press, Philadelphia 2000, 113–132.
39. Avrupa Kardiyoloji Derneği Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların tedavi kılavuzları-2011. www.tkd.org.tr/menu/208.
40. Maseri A, Crea F, Kaski JC. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovas Dis* 1992; 1-35.
41. Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, Pettinati G, Astarita C, Vysniauskas V, Gregori D, Ilerigelen B, Marinigh R, Fioretti PM. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1068–1073.
42. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107: 531–537.

43. 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.
44. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1642–1650. ESC Guidelines 47-56.
45. Chang SA, Choi SI, Choi EK, Kim HK, Jung JW, Chun EJ, Kim KS, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Chang HJ. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 2008; 156: 375–383.
46. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213–224.
47. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377: 1409–1420.
48. Svensson SE, Lomsky M, Olsson L, Persson S, Strauss HW, Westling H. Non-invasive determination of the distribution of cardiac output in man at rest and during exercise. *Clin Physiol*. 1982; 2 (6): 467-77.
49. Gerson MC, McGoron A, Roszell N, Biniakiewicz D, Millard RW. Myocardial perfusion imaging, Radiopharmaceuticals and tracer kinetics. In: Gerson MC(Eds.). *Cardiac Nuclear Medicine*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1997; 3-28.

50. Türk Kardiyoloji Derneği Ekokardiyografi Kılavuzu. <http://www.tkdonline.org/kilavuzlar/ulusal/TKD-ekokardiyografi-kilavuzu-2004.pdf> 05/03/2007.
51. Esteban Escolar, Guy Weigold, Anthon Fuisz, Neil j Weissman New imagingtechniques for diagnosing coronary artery disease CMAJ 2006; 174 (4): 487-95.
52. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. Clin Chem 2010; 56: 642–650.
53. Weber M, Bazzino O, Estrada JJN, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J 2011; 162: 81–88.
54. Gary J. Balady,Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW,Dvernoy WF. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing) . Am Coll Cardiol 1997; 30:260-311.
55. Bogaty P.J. Ekelund LG, Suchindran CM, McMahonr R. Coronary heart disease morbidity and mortality in hypercholesterolemic men predicted from an exercise test. Am Coll Cardiol 1998 ; 313-582.
56. Fletcher GF, Bladdy G, Froelicher VF. Exercise standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. Circulation 1995: 91; 580-615.
57. Brian P. Griffin, Eric J. İskemik kalp hastalıkları, Topol Kardiyovasküler hastalıklar el kitabı 3. baskı, Güneş tıp kitap evi, 2010 ; 2-33.
58. Roberts R, Henry PD, Witteveen SAGJ, et al. Quantification of serum creatine phosphokinase izoenzyme activity. Am J Cardiol 1974; 33: 350-54.
59. Guyton ve Hall. Membran fizyolojisi ,sinir ve kas. Tıbbi Fizyoloji 10. baskı Yücel yayımları 2009 ; 68-72.

60. Marrow DA, Rifai N, Antman EM . CRP is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin in acut coronary syndromes: TIMI 2 A substudy. *J AM Cardiol* 1998; 31:1460-1465.
61. Omland T, Persson, Ng L, et al. N-terminal pro B type natiuretic peptide and lond term mortality in acut coronary syndromes. *Circulation* 1995 ; 92 : 1558-1564.
62. Robert K. Plasma proteins. In: John Dolan (eds), Harper' s Biochemistry. Middle East Edition, California 1993: 665–687.
63. ML Gallisteo, PL Mateo, J.M Sanchez-Ruiz, Kinetic study on the irreversible denaturation of yeast phosphoglycerata kinase. *Biochemistry*. 1991; 30: 2061–2066.
64. Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart* 2006; 92: 113–114.
65. Bhagavan NV, Lai EM, Rios P, et al. Evaluation of Human Serum Albumin Cobalt Binding Assay for the Assessment of Myocardial Ischemia and Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2003; 49: 4, 581–585.
66. Pollack CV, Jr, Peacock WF, IV, Summers RW. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med*. 2003; 10: 555–556.
67. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann. Clin. Biochem*. 2003; 40: 156–160.
68. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streater CP, Collinson PO, Brecker SJ. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47: 493–502.
69. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streater CP, Collinson PO, Brecker SJ. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47: 493–500.

70. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000; 19: 311–315.
71. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem.* 2003; 49: 581–585.
72. Wu AHB. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *Medical Laboratory Observer.* 2003; 12: 36–40.
73. M K Sinha, D Roy, D C Gaze. Role of “Ischemia Modified Albumin”, a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21: 29–34.
74. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J.* 2001; 141: 985–991.
75. Christenson RL, Duh SH, Sanhai WR. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001; 47: 464–470.
- 76) Giuseppe Lippi, MD; Martina Montagnana, MD; Gian Luca Salvagno, MD; Gian Cesare Guidi, MD Potential value for new diagnostic markers in the early recognition of acute coronary syndromes. *Can J Emerg Med* 2006; 8 (1): 27-31.
77. Rodes-Cabau J, Deblois J, Bertrand OF, Mohammadi S, Curtis J, Larose E, Dagenais F, Dery JP, Mathieu P, Rousseau M, Barbeau G, Baillet R, Gleaton O, Perron J, Nguyen CM, Roy L, Doyle D, De Larochelliere R, Bogaty P, Voisine P. Non randomized comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in octogenarians. *Circulation* 2008; 118: 2374–2381.

78. Min SY, Park DW, Yun SC, Kim YH, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Major predictors of long-term clinical outcomes after coronary revascularization in patients with unprotected left main coronary disease: analysis from the MAIN-COMPARE study. *Circ Cardiovasc Interv* 2010 Apr; 3 (2): 127-33.
79. Capodanno D, Caggegi A, Miano M, Cincotta G, Dipasqua F, Giacchi G, Capranzano P, Ussia G, Di Salvo ME, La Manna A, Tamburino C (2011) Global risk classification and clinical SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* 4 (3) : 287–297.
80. Capodanno D, Miano M, Cincotta G, Caggegi A, Ruperto C, Bucalo R, Sanfilippo A, Capranzano P, Tamburino C (2010) EuroSCORE refines the predictive ability of SYNTAX score in patients undergoing left main percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 159 (1): 103–109.
81. Gensini GG (1975) *Coronary arteriography*. Futura Press, New York Clin Res Cardiol.
82. Gensini GG (1983) A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 51(3):606 .
83. Thyegesan K, Alpert JS, White HD. Universal Definition of Myokardiyal Infarction. *J AM Cardiol* 2007; 50: 2173-2175.
84. Abdullah İçli, Hasan Gök, Bülent B Altunkeser, Kurtuluş Özdemir .Diyabetik Olmayan Akut Koroner Sendromlarda Erken Dönem Yeni Bir Risk Önbilirleyicisi Olarak, Geliş İnsülin Rezistans İndeksi (Giri)' nin Değerlendirilmesi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2002; 3: 194-201.
85. Mezaki T, Matsubara T, Hori T, Higuchi K Plasma Levels of soluble trombomodulin, C-reaktive Protein, and Serum amyloid A protein in the atherosclerotic coronary circulation, *JPN Heart J* 2003 Sep; 44 (5): 601-12 .

86. Masood A, Jafar SS, Akram Z, Serum high sensitivity C-reactive protein levels and the severity of coronary atherosclerosis assessed by angiographic gensini score , J Pak Med Assoc. 2011 Apr; 61 (4): 325-7.
87. Duran M, Kalay N, Akpek M, Örsçelik O, Elcik D, Ocak A, High levels of serum uric acid predict severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. Angiology 2012 Aug; 63 (6): 448-52.
88. Krecki R, Krezeminska-Pakula M, Relationship of serum angiogenin, adiponectin and resistin levels with biochemical risk factors and the angiographic severity of three-vessel coronary disease. Cardiol J 2010; 17 (6): 599-606.
89. Şentük T, Tütüncü A, Özdemir B, Öz dabakoğlu O, Serum choline levels in patients with stable angina and acute coronary syndromes: relation to the severity of coronary artery disease, Coron Artery Dis 2010 Dec;21 (8): 466-71.
90. Deveci OS, Kabakci G, Tulumen E, Okutucu S, Aksoy H, Kaya EB, Canpolat U, Aytemir K, Tokgözoğlu L, Oto A. The relationship between microalbuminuria and the presence and extent of coronary atherosclerosis.. Angiology 2010 Feb; 61 (2):184-91.
91. P.Griffin, Unstabil Angina and Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction, Manueal of Cardiovascular Medicine 4th, edition 2012: 37.
92. P.Griffin, Unstabil Angina and Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction, Manuel of Cardiovascular Medicine, 4th edition 2012: 103.
93. Body R, Carley S, Burrows G, Pemberton P, Mackway-Jones K. Abstract presented at International College of Emergency Medicine, Dublin, Ireland, June 2012.
94. Alexandra J. Lansky, MD; Vivian G. Ng, MD; Akiko Maehara, Gender and the Extent of Coronary Atherosclerosis, Plaque Composition, and Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes J Am Coll Cardiol Img. 2012; 5 (3) : 297-299.

95. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, Gronowski AM, Scott MG, Eby CS. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clin Chim Acta* 2006; 366 (1-2) : 264-8.
96. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23 (2-3): 216-20.
97. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008; 26 (2): 202-5.
98. Rossi A, Bortolotti N et al. Ischemia-modified albumin in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 Oct;170 (2): 348-51.
99. Zuwalla J.J, Warwas M, Pazgan Simon M. Ischemia-modified albumin (IMA) is increased in patients with chronic hepatitis C infection and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Acta Biochim Pol* 2012; 59 (4): 661-7.
100. Dursun A, Okumuş N,Zenciroğlu N. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Nov; 25 (11): 2401-5.
101. Fidan E, Mentese A. Increased ischemia-modified albumin levels in patients with gastric cancer. *Neoplasma* 2012; 59 (4) : 393-7.
102. Mastella AK, Moresto RN. Evaluation of ischemia-modified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases. *Biomed Pharmacother* 2009 Dec; 63 (10): 762-6.
103. Duarte MM, Roche JM. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 2009 May; 42 (7-8): 666-71.
104. Gündüz A, Türedi S. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *AM J Emerg Med* 2008 Oct; 26 (8): 874-8.
105. Mentese A, Türkmen S, Karagüzel E. The predictive value of ischemia-modified albumin in long-term results of ischemia-reperfusion injury in an experimental testicular torsion model. *Urology* 2012 Sep; 80 (3): 689-94.

106. Rasim Enar. Göğüs Ağrısı .Temel Kardiyoloji Semiyoloji ve Kardiyovasküler Hastalıklar 2007 Nobel tıp kitapevi : 45.
107. Qin YW, Teng X, He JQ,Du J,Tang CS, Qi YF. Increased plasma levels of intermedin and brain natriuretic peptide associated with severity of coronary stenosis in acute coronary syndrome. Peptides 2013 Apr; 42: 84-8.
108. Sugitharini V, Prema A, Berla Thangam E. Inflammatory mediators of systemic inflammation in neonatal sepsis. Inflamm Res 2013 Sep 8 : 1025-34.
109. Ho JS, Cannaday JJ, BARlow CE,Reinhardt DB, Wade WAi Ellis JR, Utility of high-sensitivity C-reactive protein versus coronary artery calcium for the detection of obstructive stenoses in stable patients. Am J Cardiol 2013 Feb 1; 111 (3): 328-32.
110. Mann dm, Shimbo D, Cushman M, Lakoski S, Greenland P,Blmenthal RS, Micho ED, Lloyd –Jones DM, Muntner P. C-reactive protein level and the incidence of eligibility for statin therapy: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Clin Cardiol 2013 Jan; 36 (1):15-20.
111. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study. Am J Cardiol 1979; 44: 53-9.
- 112.Tuğra G, Gökhan A, Evren A, Sadık Kıvanç M, Şevket Baran U, Eyüp H. Koroner Arter Baypas Operasyonunda İskemi Modifiye Albumin Duyarlılığı. Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2013; 25 (1): 1-7.
113. Kanko M,Yavuz S, Duman C, Hosten T, Oner E, Berki T. Ischemia-modified albumin use as a prognostic factor in coronary bypass surgery. Journal of Cardiothoracic Surgery 2012, 7: 3.
114. Özçelik E, Orta serebral arter dal infarktlarında iskemi modifiye albümin düzeyi ve prognozla ilişkisi İstanbul, 2009, tıpta uzmanlık tezi :16 .
115. Özdem, Y. Çete, L. Dönmez, İ. Başarıcı, A. Baktır. Sağlıklı Yetişkinlerde ve Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Serum iskemi Modifiye Albumin (IMA) Düzeyleri .Türkiye Acil Tıp Dergisi 2005; 5(4): 169-174.

116. Wudkowska, Goch C, Goch A. Ischemia–modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. *Kardiol Pol* 2010; 68, 4: 431–437.
117. Gutierrez-Correa J, Stropani AO. Inactivation of yeast glutathione reductase by Fenton systems: effect of metal chelators, catecholamines and thiol compounds. *Free Radic Res*, 1997; 27: 543–555.
118. Roy D, Quiles J, Gaze DC . Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart*, 2006; 92: 113–114.
119. Kavga M, Varlamış G. Correlation of plasma B-type natriuretic peptide with shunt volume in children with congenital heart disease involving left-to-right shunt..*Hellenic J Cardiol*. 2013 May-Jun; 54 (3):192-8.
120. Fox AA, Nascimbel N, Body SC. Increased perioperative B-type natriuretic peptide associates with heart failure hospitalization or heart failure death after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*. 2013 Aug; 119 (2): 284-94.
121. Rodriques AC, Cordovil A, Monaca C, Guimaraes L, Cury A, Morhy S. Right ventricular assessment by tissue-Doppler echocardiography in acute pulmonary embolism. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Jun;100 (6): 524-30.
122. Won KB, Chan HJ, Hong SJ, Ko YG, Choi D. Assessment of extent of myocardial ischemia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome using serum B-type natriuretic peptide level. *Yonsei Med J* vol 45; 2 .
123. Shahabi V, Moazenzadeh M, Azimzadeh BS, Nasri H, Afshar RM, Shahesmailli, Rashidinejad H. Relationship between serum N-terminal Pro Brain Natriuretic Peptide (NT-Pro BNP) level and the severity of coronary artery involvements. *J Res Med Sci*. 2011 February; 16 (2) : 143–148.
124. Palazzuoli A, Gennari L, Calabria P, Quatrini I, Vecchiato L, De Paola V, et al. Relation of plasma brain natriuretic peptide levels in non-ST-elevation coronary disease and preserved systolic function to number of narrowed coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (12) : 1705–10.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı



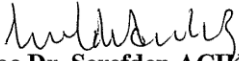
TOPLANTI TARİHİ : 19.04.2011
TOPLANTI NO : 2011/04

KARARLAR :

2- Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2011-49-19/04 Protokol no'lu "Akut İskemide İskemi Modifiye Albumin Düzeylerinin Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı İle İlişkisi" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç.Dr. Şerefden AÇIKGÖZ
Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkan Vekili