



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İNFERİYOR MYOKARD İNFARKTÜSÜ OLAN
HASTALARDA EKG'DE RESİPROKAL ST SEGMENT
DEPRESYONUN DERECEİ İLE KORONER ARTER HASTALIĞI
YAYGINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Savaş SARIKAYA
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS
2010**



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İNFERİYOR MYOKARD İNFARKTÜSÜ OLAN
HASTALARDA EKG'DE RESİPROKAL ST SEGMENT
DEPRESYONUN DERECESİ İLE KORONER ARTER
HASTALIĞI YAYGINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Savaş SARIKAYA
UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**Doç. Dr. Ahmet YILMAZ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2010**

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. İzzet TANDOĞAN

Üye: Doç. Dr. Ahmet YILMAZ

Üye: Doç. Dr. Okan Onur TURGUT

Bu tez, 29/04/2010 tarih ve 2010/2 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Tıp Fakültesi Dekanı

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Ahmet YILMAZ, Prof. Dr. İzzet TANDOĞAN, Doç. Dr. O. Onur TURGUT, Doç. Dr. M. Birhan YILMAZ, Doç. Dr. Kenan YALTA'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, Kardiyoloji koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında birlikte çalıştığımız tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet YILMAZ'a ve katkılarından dolayı tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tüm hayat boyu olduğu gibi asistanlığım süresince de bana sevgi ve desteklerini biran bile eksik etmeyen sevgili annem, babam ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Savaş SARIKAYA

ÖZET

Akut İnferyor Myokard İnfarktüsü Olan Hastalarda Ekg'de Resiprokal St Segment Depresyonun Derecesi İle Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı Arasındaki İlişki, Dr. Savaş SARIKAYA, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, 2010.

Resiprokal ST segment depresyonu (RSTD), ST segment elevasyonlu myokard infarktüsüne sıklıkla eşlik eden elektrokardiyografik bir fenomendir. Resiprokal ST segment depresyonunun önemi ve prognostik değeri birçok çalışmanın konusu olmuştur. Bazı çalışmacılar Akut inferyor myokard infarktüsünde resiprokal ST segment depresyonunun LAD tutulumu, düşük ejeksiyon fraksiyonu ve kötü prognozla ilişkili olduğu diğer taraftan başka çalışmalarda bunun benign bir elektriksel fenomen olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma resiprokal ST segment depresyonun ciddiyeti ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında ilişki olup olmadığını belirlemek için tasarlanmıştır. Akut inferyor myokard infarktüsü geçiren 112 hasta (55 erkek, 45 bayan) çalışmaya alındı. Ortalama 2. gün hastalara KAG yapıldı. Bütün hastalar daha önce koroner arter hastalığının yaygınlığında güvenilirliği kanıtlanmış olan gensini ve reordan skoru kullanılarak değerlendirilmiştir. ST segment depresyonun miktarı 12 lead EKG'de J noktasından 0,08sn sonra milimetrik olarak değerlendirilmiştir. RSTD ile ve koroner anjiyografik skor(gensini-reordan) arasındaki ilişki incelenmiştir. Ortalama RSTD ve gensini ve reordan skoru 3.80 ± 2.72 mm, 31.5 ± 34.5 ve 7.22 ± 3.59 olarak ölçülmüştür. RSTD ve anjiyografik skorlar arasında önemli oranda pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0.840$ Gensini, $r=0.660$ Reardon, $p<0.001$ her ikisi). Erkek ve bayanlar arasında bu parametreler arasında fark bulunmadı. Çalışmamızda RSTD ve anjiyografik skorlar arasında(gensini-reardon) pozitif bir ilişki bulundu. RSTD ve anjiyografik skorlar arasındaki bu pozitif ilişkinin koroner arter hastalığının yaygınlığını gösteren pozitif prediktif bir değer olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Akut myokard infarktüsü, Resiprokal ST segment depresyonu, Anjiyografik skor

ABSTRACT

The severity of reciprocal ST segment depression in acute myocardial infarction: the indicator of extensive coronary artery disease?, Dr. Savaş SARIKAYA, Cardiology Department, Sivas, 2010.

Reciprocal ST segment depression (RSTD) is a well known electrocardiographic (ECG) sign often accompanying ST segment myocardial infarction (STEMI). Its significance and prognostic value have been the subject of many reports. Some studies have propounded that anterior RSTD accompanying acute inferior myocardial infarction (STEMI) may be attributable to the co-existent left anterior descending artery (LAD) disease, lower left ejection fraction (LVEF) and poor prognosis whereas some studies have concluded that it is a benign phenomenon without any prognostic implications. This study was conducted to investigate the relationship between the severity of RSTD and extent of coronary artery disease. 112 patients (55 women, 57 men) admitted to our centre with diagnosis of acute inferior myocardial infarction (STEMI) underwent coronary angiography within 2 days of hospitalization. The extent of coronary artery disease in each patient was evaluated via Gensini and Reardon scores which have been proved to be clinically useful in the quantitation of coronary artery disease. The amount of ST segment depression at 0.08 sec after the J point in the reciprocal leads on admission 12-lead electrocardiograms of patients were also evaluated for quantitation of RSTD (mm). The correlation between the RSTD and angiography scores (Gensini-Reardon) was investigated. The mean values of RSTD, Gensini and Reardon scores were found to be 3.80 ± 2.72 mm, 31.5 ± 34.5 and 7.22 ± 3.59 , respectively. There was also significant positive linear correlation between the RSTD and angiography scores ($r=0.840$ for Gensini, $r=0.660$ for Reardon, $p<0.001$ for both). Men and women did not differ significantly with regard to these parameters and correlations. Our data demonstrated a significant positive linear correlation between the RSTD and angiography scores (Gensini-

Reardon) indicating severe RSTD as a marker of extensive coronary artery disease

Key words: Acute Myocardial Infarction, Reciprocal ST segment depression, Angiography scores

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Koroner Arter Hastalığı	2
2.1.1. Epidemiyolojisi	2
2.1.2. Risk Faktörleri	2
2.2. Arter Duvarı Anatomisi	7
2.3. Ateroskleroz ve Aterotromboz	8
2.3.1. Aterosklerozun Histopatolojisi	9
2.3.2. Patogenez	12
2.4. Akut Myokard İnfarktüsü	22
2.4.1. Myokard İnfarktüsünün Tanımı (164)	22
2.4.2. Akut St Elevasyonlu Myokard İnfarktüsü Tedavisi	26
2.4.2.1. Trombolitik Tedavi	26
2.4.2.1.1. Fibrinolitik İlaçlar	28
2.4.2.2. Primer Perkütan Koroner Anjiyoplasti (PTKA)	29
2.5. Koroner Anjiyografi Scorlaması	31
GEREÇ VE YÖNTEM	34
BULGULAR	36
TARTIŞMA	37
SONUÇ	39
KAYNAKLAR	40
ÖZGEÇMİŞ	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ
ADMA	ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN
AİMİ	AKUT İNFERİYOR MYOKARD İNFARKTÜSÜ
AKS	AKUT KORONER SENDROM
APO-B	APOPROTEİN B
CABG	KORONER ARTER BYPASS GREFT
CAMP	SİKLİK ADENOSİN MONOFOSFAT
CETP	KOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEİN
CGMP	SİKLİK GUANOZİN MONOFOSFAT
CK	KREATİNİN KİNAZ
CK-MB	KREATİNİ KİNAZ MYOKARDİYAL BAND
CRP	C-REAKTİF PROTEİN
CX	CİRKÜMFLEX ARTER
DM	DIYABETES MELLİTUS
EDHF	ENDOTELİN DERİVED HYPERTROPHİC FACTOR
İCAM-1	İNTRASSELLÜLER ADEZYON MOLEKÜLÜ 1
ILGF	İNSULİN-LİKE GROWTH FACTOR
IL-6	İNTERLÖKİN-6
IL-8	İNTERLÖKİN-8
HT	HİPERTANSİYON
HDL	YÜLSEK DANSİTELİ LİPOPROTEİN
5-HT	5 HİDROKSİ TRİPTOFAN
KAG	KORONER ANJİOGRAFİ
KAH	KORONER ARTER HASTALIĞI
KDH	KALP DAMAR HASTALIKLARI
KVH	KARDİOVASKÜLER HASTALIK
LAD	SOL ANTERİYOR İNEN ARTER
LBBS	SOL DAL BLOĞU
LCAT	KOLESTEROL LESİTİN KOLESTEROL AÇIL- TRANSFERAZ
LDL	DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN

LİMA	SOL İTERNAL MAMERYAN ARTER
LP(a)	LİPOPROTEİN A
LV	SOL VENTRİKÜL
MCP-1	MONOSİT KEMOATRAKTAN PROTEİN-1
Mİ	MYOKARD İNFARKTÜSÜ
NE	NOREPİNEFRİN
NO	NİTRİK OKSİT
PAI-1	PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖRÜ-1
PDGF	PLATELET KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ
PGI-2	PROSTAGLANDİN I-2
PKG	PERKUTAN KORONER GİRİŞİM
PTCA	PERKUTAN TRANSLÜMİNAL KORONER ANJİOPLASTİ
RCA	SAĞ KORONER ARTER
ROP	REAKTİF OKSİJEN PARTİKÜLLERİ
RSDT	RESİPROKAL ST SEGMENT DEPRESYONU
sLDL	KÜÇÜK YOĞUNLUKLU LDL
SKB	SİSTOLİK KAN BASINCI
STEMI	ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ
TG	TRİGLİSERİD
TGF-BETA	TRANSFORMİNG GROWTH FACTOR BETA
TGZLP	TRİGLİSERİDEN ZENGİN LİPOPROTEİN
TNF ALFA	TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA
TNI	TROPONİN I
TNK	TENEKTEPLAZ
TNT	TROPONİN T
TPA	DOKU PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRÜ
VCAM-1	VASKÜLER HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Arter duvar anatomisi	8
Şekil 2: Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu.....	9
Şekil 3: Tip II aterosklerotik lezyonların Progresyonu	10
Şekil 4: Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu	11
Şekil 5: Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu	12
Şekil 6: Lokositlerin intimaya geçişi	18
Şekil 7: Matriks metabolizması ve fibröz başlık incelmesi.....	21
Şekil 8: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri	31

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Akut MI Kriterleri.....	22
Tablo 2: Trombolitik tedavi kontrendikasyonu	27
Tablo 3: Hastaların bazal karakterleri	36
Tablo 4: Sonuçlar	36

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1:	32
Resim 2:	33

1. GİRİŞ

Ateroskleroz koroner arter hastalığının ve komplikasyonlarının en sık nedenidir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri TEKHARF çalışmasına verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir. Son dört dekatta tanı ve tedavide kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen ST yükselmeli miyokard enfarktüsü(STEMI) ve komplikasyonları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen ciddi bir halk sağlığı problemi olarak devam etmektedir. Ateroskleroz'un komplikasyonu olarak gelişen akut koroner sendromların 1/3 nü ST yükselmeli miyokard enfarktüsü oluşturmaktadır. ST yükselmeli miyokard enfarktüsü hastaların çoğunda aterosklerotik plak yırtılması ve koroner içi tıkaçıcı trombus gelişmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (1-2). Tamamen tıkalı koroner arterde, damar açıklığı ile akım sağlanamadığı takdirde bu süreç miyokard nekrozu ile sonuçlanmaktadır (3, 4). ST yükselmeli Miyokard Enfarktüsünün tanısında EKG önemli yer tutmaktadır. EKG kardiyojide sık kullanılan, ucuz, etkili ve hızlı tanı koydurucu ve yanlış teşhis oranı düşük bir tanı yöntemidir. EKG infarkt damarı hakkında bize bilgi verebilir. ST segment elevasyonlu MI'ların %50'sinde karşıt derivasyonlarda resiprokal ST segment depresyonu gözlenmektedir (5). Bazı çalışmacılar bunun önemli olduğunu söylemekte; infarkt genişliği (5-9), sol ventriküler disfonksiyon (10-11), kısa ve uzun dönem komplikasyonlar ile ilişkili (5, 6, 8, 9, 11, 12) olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmacılar tarafından; artmış hastane içi mortalite ve çoklu damar tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiş (13-14). Diğer çalışmacılar tarafından ise; bunun basit bir elektriksel fenomen olduğu söylenmektedir (15).

Bu çalışma; akut inferiyor miyokard enfarktüsünde gelişen resiprokal ST segment depresyonun ciddiyeti ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında ilişki olup olmadığını belirlemek için tasarlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

2.1.1. Epidemiyolojisi

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Kalp Damar Hastalıkları (KDH) ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Bu hastalıkların tedavisi diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de yüksek oranda maliyetlere neden olmaktadır. Tüm hastalığın yaygınlığı ve ciddiyeti göz önüne alındığında tanı ve tedavideki ortaya çıkacak her yeni gelişmenin etkileri her açıdan olumlu olacaktır. Ancak gerçek yaşamdaki gelişmelerin klinik yansıması, her zaman olumlu olmamaktadır. 1900'lü yıllar öncesi başta gelen ölüm nedenleri arasında enfeksiyon ve malnütrisyonu bağlı hastalıklar yer alırken günümüzde kalp damar hastalıkları ve maligniteler ilk iki sırayı almıştır. 2000 yılı için Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kalp damar hastalıklarına bağlı mortalite yüz binde 340 olarak tespit edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde, 20. yy başında tüm ölümlerin % 10 u KDH'na bağlanırken, 21. yy' da bu oran neredeyse % 50'ye yaklaşmıştır. 2020 için dünyada gerçekleşen her 3 ölümün birinin KDH'na bağlı olacağı tahmin edilmektedir. İskemik Kalp Hastalıkları (İKH) kalp damar hastalıkları içinde en yüksek mortalite oranına sahiptir ve bu oran yine 2000 yılı için ABD'de yüz binde 187'dir. Amerikan Kalp Cemiyeti'nin 2003 kalp ve inme istatistiklerinde KDH'nın yıllık maliyeti ABD' de 352 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (16). Ülkemizde de durum farklı değildir. Bu konuda önemli bilgiler sağlayan TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde erişkin İKH prevalansı % 3,8 olup, 60-69 yaş aralığında bu oran % 14'ün üzerindedir (17).

2.1.2. Risk Faktörleri

a) Yaş ve Cinsiyet

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üstünde olmak, KAH bakımından risk teşkil eder. Kontraseptif ilaç alan veya erken menopozlu kadınlarda risk artar. Premenopozal dönemde kadında KAH riski erkeğe göre 1/7 iken, oran gittikçe yaklaşır ve 70 yaş itibariyle eşit hale gelir.

b) Sigara İçme

KAH riski, günde 20 adetten fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre 4 kat daha fazladır. Öte yandan akut miyokard enfarktüsü riskinin, 3-6 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir(18). Hafif içicilerde (günde <5 adet) bu risk, içmeyenlere oranla 2 kat artmaktadır. Hipertansif diyabetiklerde, sigara içme, oral kontraseptif kullanımı veya hiperkolesterolemiyle beraberse, risk daha da artmaktadır. Nikotin, katran, karbonmonoksit miktarı azaltılmış hafif sigaraların daha az zararlı olduğuna dair kanıt yoktur (19). Sigaranın bırakılması, sağlıklı veya miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda, yaşam süresini uzatmakta ve üç beş yıl içinde KAH riskini %50-80 azaltmaktadır (19). Çeşitli çalışmalarda, sigara içmenin plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu ve kan viskozitesini arttırdığı, NO düzeyini azaltması nedeniyle aterosklerotik riski yükselttiği gösterilmiştir. Ayrıca, tütünde bulunan kimyasal tahriş ediciler, endotel hasarı meydana getirirler. Sigara içme, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini azaltır ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonuna ortam hazırlar. Sigara tiryakisinde, lipit profilinde değişikliklerin oluşum mekanizması, lipoproteinlerin, serbest radikallere maruz kalmasıyla açıklanabilir (18).

c) Aile Hikayesi

Ailede birinci derece erkek akrabasının 55, kadın akrabasının 65 yaşından önce miyokard enfarktüsü veya ani ölümlerle kaybedilmesi, bireyde KAH için bağımsız risk meydana getirir (20). Lipit metabolizmasının tek gen mutasyonlarından etkilendiği bilinmektedir. Kompleks çoklu gen hastalıkları (hipertansiyon, DM, homosisteinemi gibi) KVVH'lar için habercidir. Prematüre KVVH için, pozitif aile hikayesi risk potansiyeli meydana getirmektedir (19).

d) Obezite ve Fiziksel İnaktivite

Obezite, genellikle gençlerde KVVH için önemli bir primer risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ), 18,5-24,9 Kg/m² üzerine çıktıkça, KAH riski artar. Obezite nedeniyle, DM, hipertansiyon da ortaya çıkabilir. Ayrıca insülin direnci, dislipidemi ve abdominal obeziteyle karakterize metabolik sendrom tablosu da, KAH için belirgin risk oluşturur. Abdominal Obezite,

insülin direnci ve KAH beraber görülmektedir. Bel çevresinin kadında 88, erkekte 94cm altında olması istenir (20). Fiziksel aktivite, yağ dokusunu ve kan basıncını azaltırken, glikoz toleransını, kardiyovasküler ve pulmoner kapasiteyi arttırmaktadır (21).

e) Diyabetes Mellitus (DM) ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, ateroskleroza neden olan vasküler yapı değişikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur, KAH için zemin hazırlar (22,23). Artan plazma insülin düzeyi, KAH riskinde artış meydana getirir (24). Ayrıca insülin, lipoliz sırasında yağ hücrelerinin yağ asidi alım hızını belirleyen açılasyon uyarıcı protein, yağ asidi alımı ve birikimi süreçlerinin etkinliğini belirlemektedir (23). Kadınlarda diyabet, KAH riskini üç misli artırır. Bu risk, genç DM'lu hastalarda daha yüksektir. Metabolik regülasyonu kötü olan tip 1 ve tip 2 DM'lu hastalarda, "*insulin growth factor-1*" gibi büyüme faktörlerini artırır. Bu büyüme faktörleri hiperglisemi varlığında gelişmekte olan, aterosklerotik lezyonların fibromusküler bileşenlerinin proliferasyonunu hızlandırır. Yine de, LDL-kolesterol (LDL-C) düzeyleri normal kalabilir. Diyabetlilerde tipik lipit profili, artmış total trigliserid ve azalmış HDL kolesterol (HDL-C) ile karakterizedir. Bu profilin görülme nedeni, sıklıkla *trigliseridden zengin lipoprotein (TGZLP)* metabolizmasında anormallik ve LDL yapısının bozulmasıdır. Böylece, *küçük yoğun LDL* ("*small dense LDL*", *sdLDL*) partikülleri meydana gelir. Ayrıca, metabolik kontrolü kötü olan diyabetlide, serum *lipoprotein (a) [Lp (a)]* düzeyleri de yükselir.

f) Hipertansiyon

Artmış sistemik kan basıncı, endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerotik kalp hastalığı ve inme için risk oluşturur. Yüksek kan basıncı, endotelden salıverilen vazodilatöler, LDL gibi makromoleküllere karşı vasküler geçirgenliği arttıracak biçimde damarı zayıflatır. Bu arada endotelde, yine aterojenik bir madde olan "*endotelin*" üretimi artar (25). Yüksek kan basıncı, lökositlerin endotele yapışmasını da indükler. Sonuç olarak hipertansiyon, düz

kas hücre proliferasyonu ve büyüme faktörlerinin salınımıyla ilişkilidir. Kan basıncının 130/85 mmHg. üzerinde olması istenmez (20).

g) Dislipidemi

Lipoproteinler, lipit ve protein içeren yüksek molekül ağırlıklı kompleks partiküllerdir. Fizyolojik koşullarda lipoproteinler, normal büyüme ve gelişmeye yardım, enerji temini ve depolanması için hücrelere lipit taşırlar. Aterogenezde genellikle önemli bir rol oynadığı bilinen LDL, damar duvarında iki yönlü lipit transportunda etkilidir (26). Yine LDL-C, akut koroner olaylarda son basamak olan pıhtı oluşumuna katkıda bulunabilir. Antiaterojenik özellikteki HDL-C ise, aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün uzaklaştırılmasında rol alır. Öte yandan HDLC, LDL oksidasyonuna ve birikimini inhibe eder. LDL-C düzeyinde %1 oranında azalmanın, KAH riskini %2 azalttığı bildirilmektedir. KAH olanlarda LDL-C düzeyinin 100 mg/dl altında olması hedeflenir (20). Ancak, son klinik çalışmalarda, LDL-C düzeyi arzu edilen sınırlarda olduğu halde, tek başına HDL-C düşüklüğünün de, KAH riski oluşturduğu belirtilmektedir (28-30). “Framingham” çalışması bulgularına göre, TG < 200 mg/dl olanlarda, HDL-C < 40 mg/dl ve HDL-C > 60 mg/dl olduğu durumlarda 14 yıllık KAH insidansı, sırasıyla % 11,2 ve %3,8 olarak rapor edilmiştir (31). Amerika’da KAH olanların %40’ında, Türkiye’de daha da geniş oranda, LDL-C normal, HDL-C’nin düşük olduğu yayınlanmıştır (32). Hipertrigliserideminin, bağımsız bir risk faktörü olduğu tartışılabilir. Ancak serum TG nin 250-500 mg/dl seviyelerinde (bazı metabolik sendromu vakalarında olduğu gibi), aterojenik dislipidemiden söz edilmektedir

h) Homosistein

Metionin metabolizması ile ilgili kalıtsal hastalıklar, ciddi hiperhomosisteinemiye (plazma düzeyi >100 mmol/L) neden olarak erken aterotromboz ve venöz tromboemboli riskini ciddi olarak arttırır. Toplumda hafif ve orta dereceli hiperhomosisteinemi (plazma düzeyi > 15 mmol/L) folik asitin diyetle alınımının yetersiz olmasına bağlı olarak sık görülmektedir (33). Metotoksat ve karbamazepin gibi folat antagonisti tedavisi alınmasına ve hipotiroidizm veya böbrek yetersizliği nedeniyle bozulmuş homosistein

metabolizmasına bağlı olarak homosistein seviyeleri yükselebilir. Yeni klavuzlar homosistein düzeyinin rutin ölümünü desteklenmemektedir. Daha nceki yapılan çalışmalarda plazma homosistein düzeyiyle koroner risk arası pozitif ilişki bildirilmiş olmasına rağmen bu çalışmalardaki sonuçlara gereğinden fazla değer verilmiş ve MI sonrası riskle neden sonuç ilişkisinin bulunmadığı grlmştir (34).

1) Fibrinojen ve D-Dimer

Plazma fibrinojen düzeyi platelet agregasyonunu ve kan akışkanlığını etkiler, plazminojen başlanmasıyla etkileşir ve trombinle beraber pıhtı oluşumunun son basamağını yönlendirir. Fibrinojen; yaş, obezite, sigara, diyabet, LDL kolesterol düzeyi, alkol kullanımı, egzersiz düzeyi ve ters olarak HDL düzeyi ile ilişkilidir (35). Fibrinojen CRP gibi bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar yanıtla artar. Gothenburg ve Framingham kalp çalışmalarında fibrinojen düzeyi ile gelecek kardiyovasküler risk arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (36, 37). Fibrinojen lm ve standardizasyonun yetersiz olması, birçok çalışmada CRP'ye göre prediktif değerinin daha az olması (38) fibrinojenin düşürülmesinin klinik sonlanıma etkisinin araştırıldığı çalışmalarda yararının tespit edilememesi nedeniyle fibrinojenin klinikte değerlendirilmesi sınırlı kullanım alanı bulmuştur. Fibrin D-dimer, dolaşımdaki fibrin döngüsünün genişliğini yansıtır. Klinikte D-dimer'in arteriyal trombozu öngörmede kullanılması sınırlıdır. şüpheli venöz tromboemboli değerlendirilmesinde güçlü klinik kullanıma sahiptir (39). Fibrinolitik sistem belirteçleri; *Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)*, *doku plazminojen aktivatörü (t-PA)* arasındaki dengesizlik bozulmuş fibrinolize neden olur. *PAI-1* düzeyleri sabah saatlerinde tepe yapar. Sabahları platelet aktivitesinde artma ile beraber *PAI-1*'in artmasıyla hipofibrinolitik bir durum oluşur. Miyokard infarktüsünde sabah saatlerindeki artmış riske katkıda bulunur. Visseral obezite *PAI-1* retiminin artışına neden olur. İnsülin rezistansına hipofibrinolizis eşlik eder. Metabolik sendrom durumunda *PAI-1* düzeyleri CRP gibi kardiyak olayların ve tip 2 diyabet gelişiminin ngrcsdr (40). Fibrinolitik belirteçlerin geleneksel risk faktörlerine ek olarak kullanımını destekleyen data bulunmamaktadır. *PAI-1*

aktivitesinin direkt ölçülmesi klinikte zordur ve özel antikoagülanlar, flebotomi tekniği gerektirir.

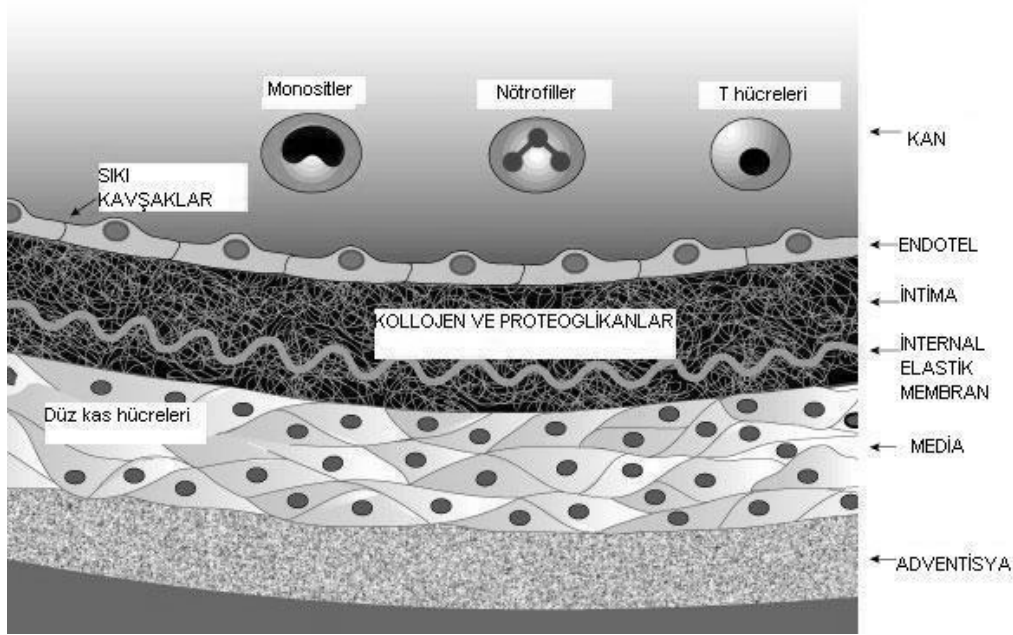
i) Lipoprotein-a

Apo(a) proteinine disülfid köprüsüyle bağlı LDL partikülü ve apo B-100 bileşimi içerir. Lipoprotein(a) ile plazminojen arasındaki homoloji lipoprotein endojen fibrinolizisi inhibe edebileceği olasılığını ortaya çıkarmıştır. Yeni çalışmalar lipoprotein (a)'nın doku faktörü yoluna bağlanarak inhibe ettiğini ve PAI-1 sentezini arttırdığını göstermektedir (41). 27 prospektif çalışmanın metaanalizinde lipoprotein düzeyleri yüksek olan bireylerin 1.6 kat artmış riske sahip olduğu ortaya çıkmıştır (42). Lipoprotein(a)'nın risk belirteci olarak klinikte kullanımını hiperfibrinojenemi veya homosistein düzeyi artığının eşlik ettiği durumlar, bilinen koroner arter hastalığı veya renal yetmezliği olan hastalar, tip 2 diyabet veya hiperlipideminin bulunduğu yüksek riskli gruplarda kullanımının yararlı olduğuyla ilgili çalışmalar bulunmaktadır (43-45).

2.2. Arter Duvarı Anatomisi

Sağlıklı arter; tunika intima, tunika media ve tunika adventisya adı verilen histolojik olarak farklı, üç ayrı katmandan oluşur. Lümeni çevreleyen en iç tabaka olan tunika intima, endotel adı verilen tek sıralı hücre tabakası, az miktarda primitif mezenkimal hücre içeren bir bağ dokusu tabakası olan subendotel tabakası ve internal bazal membrandan oluşur. Endotel, damar lümeni içeriği ile arter duvarı arasında bir bariyer oluşturarak, duvar bütünlüğünü sağlamasının yanında, kan ile arter duvarı arasındaki geçirgenliğin kontrolünü de sağlar. Ortadaki tabaka olan tunika media, internal elastik membranı çevreler ve bileşimi arterin tipine bağlı olarak değişir. En küçük atardamarlar olan arteriyollerin tunika mediası tek bir damar düz kas hücre tabakasından oluşur. Küçük arterlerin benzer bir yapısı olmakla birlikte, mediyal damar düz kas hücre tabakası daha kalındır. Arteriyoller ve küçük arterler direnç damarları olarak isimlendirilirler ve damar direncini direkt olarak etkileyerek kan basıncının ayarlanmasında görev alırlar. Büyük ve orta büyüklükteki arterler ise iletken arterler olarak kabul edilirler ve tunika media tabakalarında bulunan yüksek orandaki elastin içerikleri bunları diğerlerinden

ayırır. Tunika mediada bulunan düz kas hücreleri esas olarak damar tonus ve kontraktilitesini ayarlayan yapılardır. Arterin en dış tabakası olan tunika adventisya ise çevresinde bulunan bağ dokusu stroması ile devamlılık gösteren fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler, sempatik sinir uçları, kan damarları ve lenfatikleri içeren bir bağ dokusu tabakasıdır (Şekil 1, Arter duvarı anatomisi).



Şekil 1: Arter duvarı anatomisi

2.3. Ateroskleroz ve Aterotromboz

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin, intima ve mediasında önce endotel fonksiyon bozuklukları ile başlayan, sonra aterosklerotik plak gelişimi ile süregelen, hayatın çok erken dönemlerden itibaren kesintisiz devam eden yaygın yapısal hastalıktır (46). En sık koroner arterler, aort, iliofemoral arterler, karotis tutulurken daha düşük sıklıkla intrakraniyel arterler de tutulmaktadır. Bozulmuş endotel yapısı ve inflamasyon aterosklerotik olayın başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtın meydana gelir (47). Aterotromboz, aterosklerotik zeminde gelişen tromboz olayı olarak tanımlanır (48, 49).

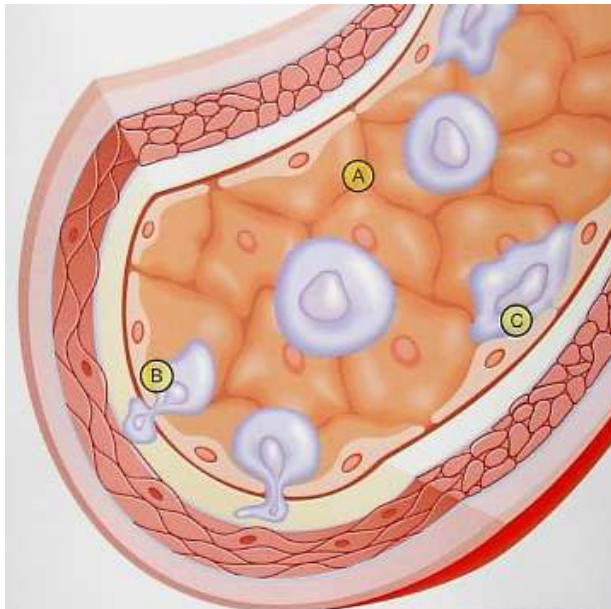
Tromboz, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucu gelişen aterosklerozun en önemli komplikasyonudur. Plaktaki trombotik olaylar, damarlarda tıkaçıcı lezyonların oluşmasına sebep olarak akut iskemik semptomlara yol açan klinik durumları oluşturur. Aterosklerotik ve tromboz olarak adlandırılan bu iki ayrı süreç birbiriyle sıkı bir etkileşim içindedir ve aterotromboz olarak tanımlanır.

2.3.1. Aterosklerozun Histopatolojisi

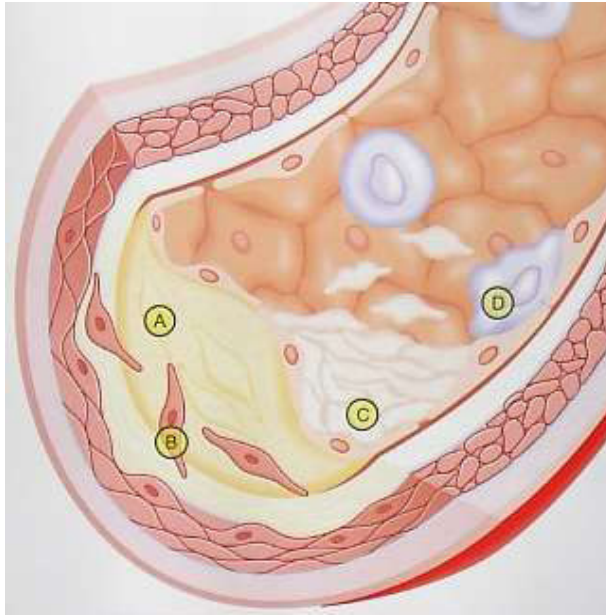
Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak komplike lezyonlara bağlıdır. Plak tiplerinin isimlendirilmesinde ve bunların nasıl geliştikleri konusunda değişik tanımlamalar yapılabilir.

Tip 1 lezyon; monositlerin, endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden intimaya geçmeleriyle oluşur.

Tip 2 lezyon; ise çoğunluğu monosit kökenli olan lipit yüklü köpük hücrelerinin sağlam endotel altında bölgesel kümelenmelerinden oluşan yağlı çizgilenmelerdir. Daha da açık bir şekilde tanımlamak gerekirse, yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipide yüklü makrofajın intimal birikimi ile oluşurlar ve bunlara köpük hücreleri de denir.



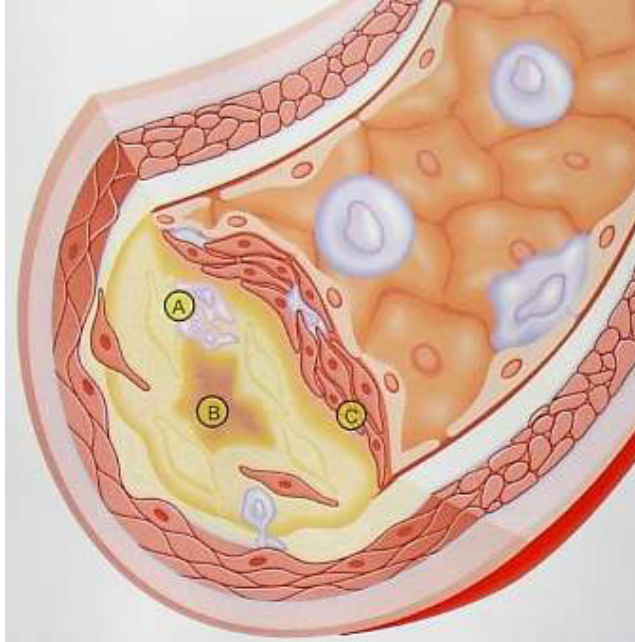
Şekil 2: Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu (A endotel geçirgenliği, B lökosit göçü, C lökosit Adhezyonu)



Şekil 3: Tip II aterosklerotik lezyonların Progresyonu (A- köpük hücre gelişimi, B- Kas hücresi göçü, C- Trombosit adhezyon ve agregasyonu, D- Lökosit adhezyonu ve girişi.)

Tip 3 lezyonlar ise ilaveten az miktarda ekstrasellüler lipide kümeleri içerir. Tip 1-3 lezyonlar daha ileri lezyonların öncülleridirler ve klinik semptomlara yol açmazlar.

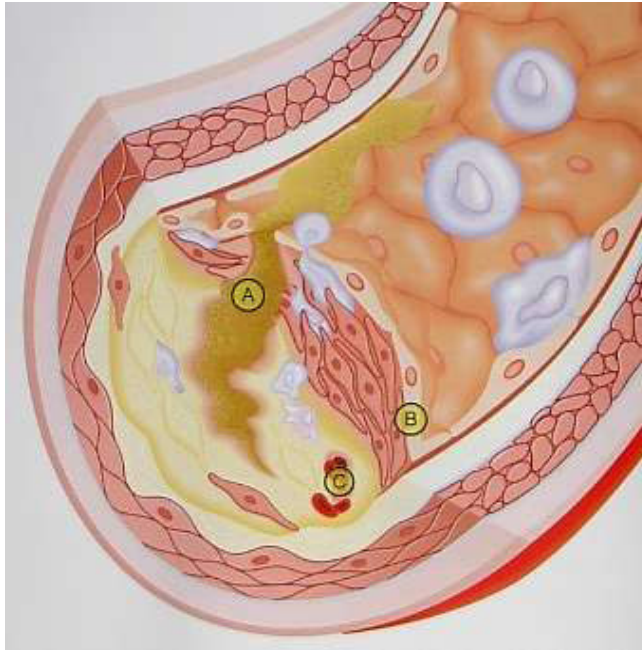
Tip 4 lezyonlarda ise endotel altında, lezyon içinde düz kas hücreleri belirir ve ekstrasellüler ortamda bulunan lipitler bir araya gelerek bir lipit çekirdek oluştururlar.



Şekil 4: Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu (A- Makrofaj birikimi, B- Nekrotik çekirdek oluşumu, C- Fibröz tabaka oluşumu.)

Tip 5 lezyonlarda ise yoğun bir bağ dokusu birikimi görülür ve lipit çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır.

Tip 6 lezyonlar ise komplike olmuş plaklardır. Genel olarak iskemik kalp hastalarında bulunan plaklar, sayılan tüm bu morfolojik özellikleri sergilerler (50). Kardiyovasküler patoloji ise lezyonları daha basit bir şekilde sınıflandırır. Patoloğlara göre üç tip aterosklerotik plak vardır:



Şekil 5: Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu (A- Plak rüptürü, B- Fibröz plak kalınlaşması, C- Plak kanaması.)

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

Yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesiyle oluşurlar (köpük hücreler). Fibröz plaklarda ise lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hem de ekstrasellüler matriks içinde bulunurlar. Komplike lezyonlar ise lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma veya kanama ile trombotik depozitler de içeren plaklardır. Komplike lezyonlar daha çok fibröz plağın yırtılması sonucu gelişirler.

2.3.2. Patogenez

Ateroskleroz koroner arter hastalığının en önemli ve en yaygın nedenidir (51, 52). Bununla birlikte tek başına ateroskleroz nadiren ölümcül olabilir. Aterosklerozun hayatı tehdit eden formu AKS'da olduğu gibi daha çok

aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir. Bu süreç genel olarak aterosklerozun oluşturduğu plağın yırtılması, ülser olması veya komplike olmuş plak üzerine trombüs birikimi nedeni ile oluşur. Bu sürece koroner damarlarda vazokonstriksiyon eşlik eder ve meydana gelen bu gelişmeler sonucunda miyokardiyal kan akımı tıkanıklığın derecesine göre azalmaktadır (51,53). Aterosklerozun oluşması ile ilgili olarak yıllardır çeşitli teoriler öne sürülmüştür. İlk olarak 1913'te Anitschow tarafından aterosklerozun damar duvarında lipit birikmesi ile oluştuğu gösterildi (54). Bu teori, lipitleri yüksek olanlardaki aterosklerozu izah edebilmekle beraber yeterli olmadığı için 1956'da Virchow tarafından "hasara yanıt hipotezi" ileri sürüldü. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme şeklindeki yanıtı sonucunda oluştuğuna inanıldı (54). Russel Ross ve John Glomset 1973'te hasara yanıt hipotezini yeniden düzenleyerek endotel yaralanması veya hasarına karşı, aşırı damar düz kası hücresi proliferasyonu sonucunda, aterom plağın oluşumunu gösterdiler (54). Son çalışmalar, Ross'un hipotezinin devamı olarak, endotelial disfonksiyonun ateroskleroz temelinde rol oynadığını ve inflamasyonun, aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu göstermiştir. Bu sürecin merkez rolünü alan hücreler; endotel, inflamatuvar ve düz kas hücreleridir (55-57). Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak belirlenen yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, DM ve metabolik sendrom majör risk faktörleri şeklinde adlandırılır ve tüm hasta gruplarındaki risk artışının %90'ından sorumludur. Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar- fibroproliferatif yanıttır. Aortadan epikardiyal koroner arterlere dek değişen büyüklükte sistemik arterleri etkileyebilir. İleri evrelerde çeşitli lezyonlar bir arada görülebilirse de intimal plaklar karakteristik lezyondur. Plaklar daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu dallanma bölgelerine yakın kısımda yerleşir. Bu durum, lipoproteinlerin trans endotelial difüzyonunda artışı ve hiperlipidemi varlığında subendotelial matrikste lipit birikiminde artışı ile ilişkilidir. Homosisteinin yüksek düzeyleri de endotel

tabakasında hasara yol açarak vasküler permeabiliteyi artırır. Son zamanlarda aterosklerotik plakların %50-75'inde saptanan Klamidya pnömoniya varlığı mikroorganizmaların da aterosklerozdaki rolüne dikkati çekmiştir (104).

a) Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur. Endotel kan ve diğer dokular arasında aktif bir biyolojik arabirimdir. Arter ve venleri kaplayan tek tabakalı endotel dokusu kan ile potansiyel olarak trombojenik subendotelial dokular arasında tromborezistan bir tabaka oluşturur. Endotel aynı zamanda vasküler tonusu ayarlar, dolaşım sistemi boyunca hemostaz ve inflamasyonu düzenler. Humoral, nöral ve mekanik uyarılara vazoaktif olarak cevap verebilen ve aterogenezi engelleyen karmaşık bir yapıya sahiptir (58, 59) Vasküler endotelin, kendisine yönelik bazı tehditlere karşı gösterdiği inflamatuvar ve fibroproliferatif cevap ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Normal koşullarda endotel, damarı nispeten dilate bir durumda tutmak için çalışır. Bununla birlikte, endotel, shear stres gibi birçok fiziksel uyarıya cevap verme kapasitesine sahiptir. Damarlar shear strese cevap olarak genişler (akım bağımlı dilatasyon). Bu endotel bağımlı cevap endotelden salgılanan nitrik oksit ile düzenlenir. Aterogenezin temel basamağı olan endotel disfonksiyonu nitrik oksit üretimi veya sunumundaki azalma ile birlikte vazokonstriktör faktörler ile aradaki dengenin bozulması ile başlar. Nitrik oksit, vasküler hasarlanma, inflamasyon ve tromboza karşı da koruyucu etki gösterir. Endotele lökosit adezyonunu engeller, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit agregasyonunu önler (59). Endotel disfonksiyonu, okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oluşturduğu yüksek oksidatif stres ile başlar. Okside olmuş LDL, *Nitrik Oksit Sentaz* enziminin kompetitif inhibitörü olan *Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)*'nin endotel hücrelerine girişini arttırarak NO seviyesinin azalmasına yol açar. Artmış serbest oksijen radikalleri de nitrik oksit moleküllerine bağlanarak inaktivasyonuna yol açar. Yine bir vazokonstriktör olan Anjiotensin II, NO etkisine zıt etkiler gösterir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırır, proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, *Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1)* ve endotel hücreleri üzerinde *vasküler hücre kaynaklı adezyon molekülü-1 (VCAM-1)* düzeylerinde artışa yol

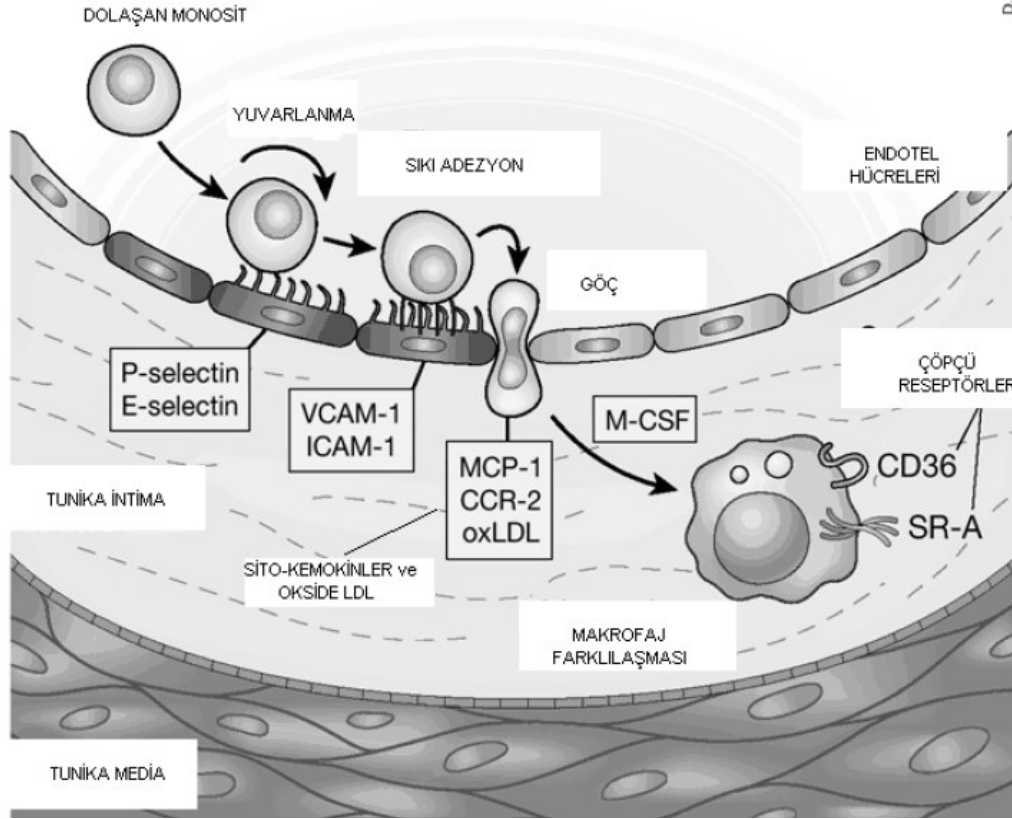
açar.(60,61) CRP' nin de NO aktivitesini azaltıp endotel disfonksiyonuna yol açtığına dair yayınlar mevcuttur.(62,63) Sonuç olarak, risk faktörleri sonucunda endotel disfonksiyonun başlaması ile damar duvarında monositler endotele tutunmaya baslar, inflamasyon tetiklenir ve aterosklerotik lezyon gelişimi başlar. Endotel disfonksiyonu, koroner arter hastalığının (KAH) tüm safhalarında ve gelişen komplikasyonlarda en önemli patogenezi oluşturmaktadır (58-59). İnterlökin-6 (IL-6), inflamatuvar yanıtta önemli prokoagülan bir sitokindir. Fibrinojen, PAI-1 ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerini arttırarak aterosklerozun daha hızlı ilerlemesine neden olmaktadır (59).

b) Lipid Kor Oluşumu

Endotel aktivasyonu aterom plağının oluşumu ve çatlamasına kadar olan süreçte başlangıç noktasıdır. Endotel hücrelerinin aktivatörleri denince hiperkolesterolemi, sigara ve hipertansiyonu içeren geleneksel koroner kalp hastalığı risk faktörleri akla gelir. Fakat daha az hatırlanan homosistinemi, immun kompleksler ve infeksiyöz ajanlar da endoteli aktive edebilirler (64, 65). Bu etkenlere endotelin cevabı çok hızlı olur. Örneğin yağlı bir yemek sonrası 4 saat içinde vasküler reaktivite artar (66). Kronik düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düşürücü tedavi vasküler reaktiviteyi iyileştirir (67) ayrıca akut LDL aferezi 24 saat içinde stresle tetiklenen koroner kan akımını %30 arttırır. Vasomotion diye de adlandırılan vasküler reaktivite, damarların spontan ve sürekli olarak vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon yapmaları demektir. Tüm vücut arterlerinde olan bu aktiviteyi özellikle endotelden salınan ve birbirine zıt etkili mediyatörler sağlar. *Vazodilatasyon Nitrik oksid (NO), PGI2 ve EDHF (Endotelin Derived Hypertrophic actor), cAMP ve cGMP* üzerinden, vazokonstriksiyon ise *endotelin, anjiyotensin II, TXA2, AF, Reaktif Oksijen Partikülleri (ROP), 5-HT ve Norepinefrin (NE)* etkisi ile gerçekleşir. Endotel hücre aktivasyonu ile lökosit adezyon molekülleri ve selektin reseptörlerinde artış olur. Bu cevap kan damarlarının dallanma bölgelerinde biraz daha baskındır, bu bölgelerde normal laminar akımın kaybı adezyon moleküllerini baskılayan endotel kaynaklı nitrik oksitin üretiminde azalmaya yol açar (67-70). Lökositler endotel duvarında selektin ailesi moleküller ve reseptörler ile

etkileşerek yuvarlanmaya başlarlar. Endotelial ‘gap junction’lar vasıtası ile ekstravasküler alana geçmeden önce (diapedez), endotelial yüzeye sıkıca bağlanırlar (adezyon). Adezyon büyük oranda lökositlerin hücre yüzeylerinde bulunan çeşitli integrinlere bağlanan endotelial adezyon moleküllerince düzenlenir. Bu moleküllerden *intrasellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1)* ve *vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1)* çeşitli sitokinlerle endotelde çoğalırlar. Daha sonra endotel hücreler arasından geçiş olur (transmigrasyon). Bu geçişi *monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)* ve diğer kemotaktikler kolaylaştırırlar (71) (Şekil 6). Aterom plağı oluşumu başlangıcında yuvarlanma ve adezyon safhasının önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Genetiği değiştirilmiş fare deneylerinde: endotelial selektinler ve trombositlerden yoksun hayvanlarda plakların %40 daha küçük olduğu görülmüştür (72). Adezyon molekülü ve selektin üretimi plaklarda normal damar endoteline göre 2 kat fazladır (73) ve serum adezyon molekül konsantrasyonu ile karotis-intima kalınlığının doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (74). Kolesterol damar duvarında taşıyıcı proteinlere bağlanarak hareket eder. LDL apolipoprotein B’ye bağlanarak damar duvarına geçer ve lokal inflamasyon ürünü serbest oksijen radikalleri tarafından okside edilir. Hücre kültürü çalışmaları ve hayvan modellerinde her ne kadar oksidasyon, aterogenez ve duyarlı plak oluşumunda kilit rol oynasa da etkileri dolaylıdır. Bir çalışmada aterosklerotik lezyonlarda ve insan plazmasında okside LDL ye karşı antikorlar bulunmuştur (75). Ayrıca Hasegawa ve arkadaşları plazmada okside LDL düzeyinin yaşla artış gösterdiğini ve ateroskleroza olan hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla okside LDL olduğunu göstermişlerdir (76). LDL nin oksidasyonu poliansature yağ asitlerinin peroksidasyonu ile başlar (77, 78). Okside olmuş lipidler LDL reseptörlerince tanınmazlar fakat damar duvarına geçiş yapan monositlerin çöpçü (scavenger) reseptörlerince tanınırlar. Bu reseptörler sterol bağımlı geri besleme mekanizması tarafından kontrol edilemezler. Sonuç olarak monositler kolesterolü fagosite ederek doku makrofajlarına dönüşürler. Bu değişim makrofaj koloni stimulan faktör tarafından artırılır. Lipid ile dolu bu hücrelere köpük hücreleri (foam cells) adı verilir. Zamanla bu hücrelerin ölümü ile aterom plağı serbest kolesterol ve

kolesterol esterlerinden zengin hale gelir. Damar duvarında lipid birikimi tek taraflı değildir. Kolesterolün damar duvarı dışına ters transportu ile dengelenir. Bu olayda lipoprotein taşıyıcılar ve transport proteinleri rol alır. Ters transport kolesterolün hücre membranından dokular arasındaki sıvıya fosfolipid kabul eden partiküllere geçisi ile başlar. Bunların en önemlisi karaciğer kaynaklı, fosfolipid ve apo A-1 den oluşan yeni HDL (nascent HDL) parçacıklarıdır. Yeni HDL içindeki serbest kolesterol *lesitin kolesterol açil-transferaz (LCAT)* enzimi tarafından kolesterol esterine çevrilir. *Kolesterol Ester Transfer protein (CETP)* kolesterol esterlerini trigliserid ile değiştirerek HDL nin kolesterol yükü azaltılır. Daha sonra kolesterol karaciğere taşınır ve safraya salınır. Serum LDL düzeyinin artması ile ters kolesterol taşınmasında kompensatuar artış olur. Bir çalışmada plazma LDL'si yüksek hastalarda ters kolesterol transportunun %30 daha fazla olduğunu bulmuştur (79). Diğer taraftan plazma HDL konsantrasyonu ile ters kolesterol transportu düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktur. Sonuç olarak HDL nin adezyon moleküllerini inhibe etmesi, antioksidan özellikleri ve matriks metalloproteinazlarını bloke etmesi gibi antiaterojenik özellikleri vardır (80, 81). Lipid birikimi ters kolesterol transportunu aştığı zaman, lipid kor genişlemeye başlar ve duyarlı plak oluşumundaki ilk aşama başlamış olur. Lipid korun genişlemesi ile damar duvarı dışa doğru genişlemeye başlar. Bu olayın klinik önemi vardır: rüptür öncesi ve sonrası yapılan seri anjiyografik çalışmalarda hastaların yarısında büyük lipid kora sahip duyarlı plakların rüptür öncesi koroner kan akımını kısıtlamadığı görülmüştür. Duyarlı lezyonlar ciddi stenoz oluşturmazken anjiyografik olarak ciddi stenoz yapan lezyonlar genellikle stabildir (82).



Şekil 6: Lokositlerin intimaya geçişi

c) Damar Duvarında İnflamasyon

Okside LDL ve diğer pro-oksidan stimulanlar ile aktive olan doku makrofajları sitokinler üreterek inflamasyonun başlamasını ve devamlılığını sağlarlar (83, 84). Duyarlı plağın bulunduğu damar duvarında bütün hücreler aktive olmaya başlar. Endotel hücreleri ve inflamasyon hücreleri çeşitli sitokinler ile birbirlerini uarmaya devam ederler. Endotel hücreleri adezyon molekülü üretimini artırır. Mast hücreleri hacimlerini 15 kat artırır ve TNF-alfa pozitif olurlar, endotel hücre aktivasyonunu ateşlemeye devam ederler (85, 86). TNF alfa inflamatuvar etkileri ile aterosklerotik sürecin ilerlemesine ve komplike olmasına katkıda ulunur. Düz kas hücreleri değişerek ekstrasellüler matriks proteinleri salgılamaya başlar, aynı hücreler fibröz başlığı oluşturan kollajeni üretirler (87). Stabilize edici etkileri vardır ama bölgede bulunan T lenfositler de interferon gama üretimi ile ekstrasellüler matriks yapımını baskılamaya

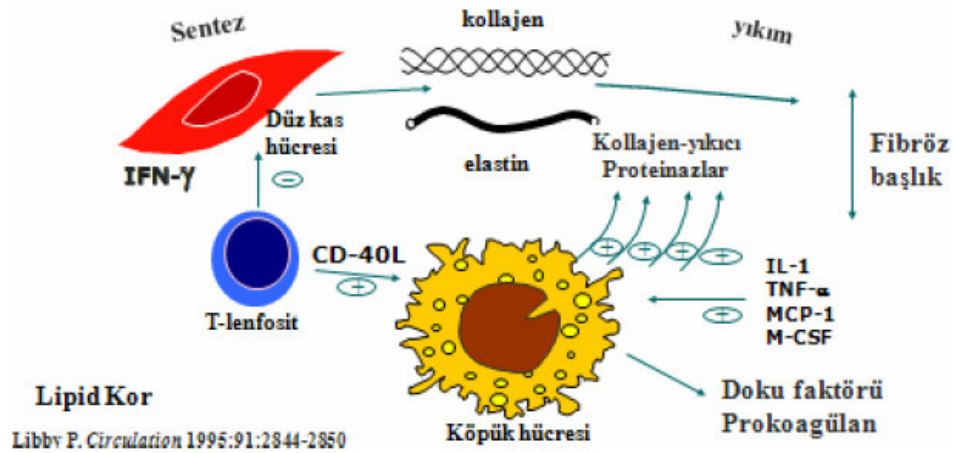
çalışırlar (88). Özetleyecek olursak inflamasyon sitokinlerinin büyük kısmı duyarlı plaklarda belirlenmiştir (89-92). Sitokinlerin birçok çakışan görevi vardır. Örnek verecek olursak TNF-alfa oksidatif stresi ateşlerken, *transforming growth factor beta (TGF-beta)* kollajen, proteoglikan ve elastin lif proteinlerinin sentezini uyarır, koloni stimüle edici faktörler makrofaj çoğalmasını tetikler ve interferon gamma düz kas hücre çoğalmasını inhibe eder (93). *Platelet Derived growth factor (PDGF)* ve *insulin-like growth factor (ILGF)* gibi başlık oluşumu ve stabilizasyonu arttıran sitokinler de salınır (94). Fakat duyarlı plaklarda denge kollajen yapımından çok yıkımdan yanadır. İnflamasyon sitokinlerinin etkisi ile duyarlı plakta birikimin artması plak ısısının artmasına neden olur. Örnek verecek olursak bir çalışmada kararsız anjinalı hastalardan sorumlu plak ısısı kararlı anginası olanlardan 0.6 C daha fazla, miyokard infarktüsü olanlarda 10C daha fazla bulunmuştur (95). Bu plaklarda ısı artışının makrofaj hacmiyle doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Plağın duyarlı hale gelmesi lokal inflamasyon yanıtından daha kompleks bir süreçtir. Sistemik inflamasyon da önemli bir rol oynamaktadır ama etkileri daha az belirlenebilmiştir. Plakta lokal ısı artışı dolaşım sistemindeki adezyon molekülleri, sitokinler plazma C-reaktif protein (CRP) düzeyiyle de ilişkilidir (96). Kronik enfeksiyonlar ve artmış CRP düzeyleri yeni aterom plağı oluşma riskini 5 kat arttırırlar (97). Ayrıca bilinen koroner arter hastalığı olanlarda enfeksiyonların ölüm riskini %40 arttırdığı bulunmuştur.

d) Fibröz Başlık İncelmesi

Lipid koru çevreleyen fibröz başlığın sağlamlığını konnektif bağ dokusu ile doku sentezi ve yıkımı arasındaki denge belirler. Düz kas hücrelerinden salınan ekstrasellüler matriks proteinleri başlığın direncinde rol oynarlar. Aktive olmuş inflamasyon hücreleri (makrofajlar, T-lenfositler ve mast hücreleri) ise sitokinlerle düz kas hücrelerini inhibe ederler (98). Makrofajlardan salınan metalloproteinazlar kollajen yıkımının baş aktörleridir (99). Bir çalışmada duyarlı plaklardaki makrofaj yoğunluğunun fibröz başlığın mekanik direncinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Metalloproteinaz üretimi LDL oksidasyonu ile de ilişkilidir. Makrofajlardaki okside LDL'ler *metalloproteinazların* üretimini 2 kat arttırırken plazma LDL düzeyine herhangi

bir etkisi yoktur (101). Metalloproteinaz üretimi TNF-alfa ve İnterlökin-1 (İL-1) ile de artar (102, 103) (Şekil 7). Plak duyarlılığının artmasında Metalloproteinaz üretimini arttıran plazmin, Klamidya ısı şok proteini ve oksijen radikallerinin de etkileri vardır (104, 105). Duyarlı plakta kollajen yıkımı olması ile beraber sentezinin baskılanması da vardır. T-lenfositlerden salınan interferon gama düz kas hücrelerinin fonksiyonlarını baskılar (106, 107). İlerlemiş lezyonlarda TNF-alfa ve interferon gamanın düz kas hücrelerinde apoptozu tetiklediği düşünülmektedir. Wallner ve arkadaşlarının çalışmasında duyarlı plaklarda normal damar duvarında olmayan tenascin-c isimli hücreler arası proteinin makrofajlarca salgılandığı görülmüştür (108, 109). *Tenascin Metalloproteinaz* salınımını stimüle ederek düz kas hücrelerinde apoptozu tetikler. Fibröz başlık erozyonu plak rüptürüne sebep olur ve doku faktörü salınımı ile trombosit adezyonu ve trombüs oluşumu tetiklenir. Oluşan trombüs lümeni tam olarak tıkanmazsa karasız anjina oluşurken lümenin tam tıkanması miyokard infarktüsü gelişir. Plak rüptürü sıklıkla plak omzunda gelişir, bu bölgede makrofajlar ve T-lenfositler yoğunlukta iken düz kas hücreleri az bulunur (110). İlginç olarak duyarlı plaklarda doku faktörü miktarı stabil plaklardan 2 kat fazladır ve makrofaj volümü ile doğru orantılıdır (111). Bu olay inflamatuvar yanıt ile plak rüptürü ve koroner tromboz arasındaki son bağlantıyı oluşturur. Duyarlı plaktaki üç karakteristik histolojik bulgunun patogenezi 10 yıl önce anlaşılamamışken bugün artık belirlenmiştir. Büyük lipid kor oluşumu LDL nin damar duvarına geçişi ile başlar. Çeşitli risk faktörlerinin etkisi ile gelişen kronik sistemik veya lokal vasküler inflamasyon endoteli aktive eder. Aktive endotel hücreleri monositlerin damar duvarına geçişini başlatırlar. Damar duvarına geçen monositler oksidatif stres ürünü okside LDL ile karşılaşılırlar ve fagosite ederek subendotelyal dokuda doku makrofajlarına dönüşürler. Daha sonra lipid fagosite eden makrofajların ölümü ile büyük nekrotik lipid kor oluşur. Sitokinlerin etkileri ile hücreler aktive olur ve duyarlı plaktaki inflamasyon hücrelerinin artışı sağlanır. Ekstrasellüler matriksin proteazlar ile yıkımı ile duyarlı plağın üçüncü karakteristik oluşumu, incelmış fibröz başlık oluşmuş olur. Aynı zamanda kollajen üretimi sitokinlerin düz kas hücrelerini baskılaması ile azalır ve düz kas hücresi ölümü tetiklenir. Son olarak fibröz başlık sıklıkla omuz

bölgesinden olmak üzere rüptüre olur ve protrombotik doku faktörü ve kollajen dolaşıma salınır. Plak erozyonu, plak yırtılması olmadan koroner tromboz oluşturabilen bir diğer nedendir. Bayanlarda erkeklere nazaran daha sık AKS' a neden olmaktadır (112, 113). Ereyzona uğramış plak üzerinde tromboz oluşma mekanizması tam olarak bilinmese de sistemik trombojenik faktörlerin rol oynadığı tahmin edilmektedir. Dolaşımda aktive olmuş lökositler; aktif doku faktörünü, agregasyonu ve hiperkoagülasyonu artmış trombositlerin üzerine bırakarak endotel bütünlüğü bozulmuş eroze plaklarda tromboz oluşumunu kolaylaştırır (114, 115). Bu mekanizmaların bilinmesi koroner arter hastalığında tedavi yaklaşımlarının gelişimine öncü olur. 1980'li yıllarda revaskülarizasyonun önemi yeni anlaşılırken, 1990 larda yüksek serum lipid oranı ve kardiyak olaylarda artış ilişkisi lipid düşürücü statin tedavisinin temellerini oluşturmuştur. Günümüzde ise endotel reaktivitesinin, oksidatif stresin, kolesterol transportunun, serum ve doku sitokinlerinin ölçümleri ile koroner arter hastalığının tedavisinde yeni ufuklar açılmıştır. Plak rüptürünün patofizyolojik sürecinin anlaşılması ile plak stabilizasyonu için 5 ana hedef belirlenmiştir: endotel aktivasyonunun geriletilmesi, agresif lipid tedavisi, LDL oksidasyonunun önlenmesi, ters kolesterol transportunun hızlandırılması ve inflamasyonun baskılanması.



Şekil 7: Matris metabolizması ve fibröz başlık incelmesi

2.4. Akut Myokard İnfarktüsü

2.4.1. Myokard İnfarktüsünün Tanımı (116)

Myokard iskemisi ile uyumlu bir klinik tabloyla birlikte, myokard nekrozuna ait bulgular varsa, bu durum miyokard infarktüsü olarak tanımlanır. Myokard infarktüsü klinik, elektrokardiyografik, biyokimyasal, görüntüleme ve patolojik özellikler bakımından farklı şekilde tanımlanabilir.

Tablo 1: Akut MI Kriterleri

<p>Akut gelişen veya yeni gelişmiş MI aşağıdakilerden bir tanesinin olması tanısaldır</p> <p>1.Myokard nekrozunu gösteren enzimlerin tipik çıkışı ve kademeli düşmesi (troponin) veya daha hızlı yükselip düşmesi (CKMB) ve aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi</p> <p>a.iskemik semptomlar</p> <p>b.EKG’de patolojik Q dalgalarının oluşumu</p> <p>c.iskemi belirtisi EKG değişikliklerinin olması (ST segment elevasyonu veya depresyonu)</p> <p>d.koroner arter girişimi (ör:koroner anjioplasti)</p> <p>2. Akut MI patolojik bulguları</p> <p>Yerleşmiş MI kriterleri aşağıdakilerden bir tanesinin olması tanısaldır</p> <p>1.Seri EKG’lerde yeni patolojik Q dalgalarının hasta semptomlarını hatırlar veya hatırlamayabilir infarktüs sonrası geçen zamana bağlı olarak biyokimyasal belirteçler normale dönmüş olabilir</p> <p>2. İyileşmiş MI patolojik bulguları</p>

a) İskemik Semptomlar

Akut MI’nün klasik semptomu şiddetli baskı tarzında retrosternal göğüs ağrısı ile beraber ölüm korkusudur. Göğüste ağrı veya yanma hissi, çene, boyun, omuz, sırt, sol kol veya her iki kola yayılım tarzında da gözükabilmektedir. Hazımsızlık, epigastrik bölgede ağrı özellikle inferiyor MI’ de görülür. Yoğun terleme de sık görülen bir bulgudur. Bulantı ve kusma olabilir (117) Hastayı doktora gitmeye sevk eden ağrılar sıklıkla devamlı (20 dakikadan uzun süren) ağrılardır. Bazen gelip geçici sonra tekrarlayan ağrılar olabilir. İleri yaştaki

hastalarda tipik göğüs ağrısı olmayabilir, dispne, terleme, senkop veya konfüzyon dikkat çekici semptomlar olabilir (117). Genelde fizik muayene akut MI tanısına ek katkı sağlamaz. Ancak akut MI taklit edebilecek diğer tanıları ekarte etmek, risk sınıflaması yapmak, gelişen kalp yetersizliğinin tanısını koymak ve akut MI sonucu gelişecek mekanik komplikasyonları takip etmek amacıyla bazal muayene olması için fizik muayene yapmak çok önemlidir. Hasta stres içinde ve soluktur. Nabız genellikle düzenlidir, bazen aritmik olabilir. Bradikardi veya taşikardinin varlığı MI lokalizasyonunun belirlenmesi, iletim sistemine etkisi, vagal tonus ve risk altındaki miyokardın yaygınlığı konularında bilgi verebilir. Kan basıncı ağrıya cevap olarak yükselebilir. Vagotoni, dehidratasyon, sağ ventrikül MI veya gelişen kalp yetersizliği nedeniyle hipotansiyon olabilir (117).

b) Elektrokardiyografi

EKG, AKS düşünülen hastalarda erken tespit açısından önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle akut göğüs ağrısı ile başvuran her hastanın hemen EKG'si çekilmeli ve 10 dakika içinde bir uzman tarafından değerlendirilmelidir. 12 lead EKG tanı, tedavi ve takipte kullandığımız en önemli tetkik aracıdır.

Akut Myokard İskemisinin EKG Bulguları (116)

1) ST Elevasyon

2 komşu derivasyonda j noktasında yeni st elevasyonu

V2-V3 derivasyonlarında erkeklerde $>0.2\text{mv}$ veya bayanlarda $>0,15\text{mv}$ ve/veya diğer derivasyonlarda $>0,1\text{mV}$ ST elevasyonu saptanması ile tanı konur.

Anteriyor derivasyon (V1-V6)

İnferiyor derivasyon (II-III-aVF)

Lateral veya apikal derivasyon (I ve AVL)

Sağ ventrikül serbest duvar (V3R,V4R)

İnferobazal derivasyon (V7-V9) olarak adlandırılmaktadır.

2) ST Depresyon ve T Dalda Değişiklikleri

2 komşu derivasyonda yeni yatay veya aşağıya eğimli $>0,05\text{mV}(0,5\text{mm})$ ST depresyonu ve/veya belirgin R dalgası olan veya $R/S>1$ olan iki komşu derivasyonda $>0,1\text{mV}(1\text{mm})$ T negatifliği

c) Mİ'nün Patolojik Sınıflaması (116)

- 1- Gelişmekte olan Mİ (<6 saat)
- 2- Akut Mİ (6 saat-7 gün)
- 3- İyileşmekte olan Mİ (7-28 gün)
- 4- İyileşmiş olan Mİ (>28 gün)

d) Mİ'nün Nekroz Büyüklüğü Bakımından Sınıflandırılması (116)

- 1- Mikroskobik (fokal nekroz)
- 2- Küçük (LV myokardiyumunun %10 undan azı)
- 3- Orta (LV myokardiyumunun %10-30)
- 4- Geniş (LV myokardiyumunun %30'dan fazlası)

e) Myokard İnfarktüsünün Klinik Sınıflaması (116)

Tip-1: Spontan Mİ

Plak erezyonu ve/veya rüptürü, fissürü veya diseksiyon gibi primer olaylara bağlı iskemi ile ilişkili spontan Mİ

Tip-2: Sekonder Mİ

Koroner arter spazmı, koroner emboli, anemi, aritmi, hipertansiyon veya hipotansiyon gibi oksijen ihtiyacı azalmış sunuma bağlı meydana gelen, iskemiye sekonder gelişen Mİ

Tip 3: Ani Kardiyak Ölüm

Kardiyak arresti de kapsayan beklenmedik kardiyak ölüm, myokardiyal iskeminin semptomları ile birlikte muhtemel yeni gelişen ST elevasyonu veya yeni LBBB veya anjiografi ve/veya otopside koroner arterde taze trombüsün

saptanması Ancak ölüm kan örneklerinin alınmasından önce olmuş veya kanda biyomarkırların görülmesinden önceki zamanda olmuş

Tip 4:

Tip 4a: (PKG ile ilişkili Mİ)

Tip 4b: anjiografi veya otopside saptanmış stent trombozu ile ilişkili Mİ

Tip 5: CABG ile ilişkili Mİ

Kardiyak enzimlerde 5 kat artış ile beraber

Yeni patolojik Q dalgası veya

Yeni LBBB veya

Anjiografik olarak saptanmış yeni greft veya

Doğal koroner arter daralması veya

Görüntüleme yöntemleri ile canlı myokardın yeni kaybı CABG ilişkili Mİ olarak tanımlanır

f) Mİ'nün Biyokimyasal Belirteçleri

a) Myoglobin

Myoglobin düşük molekül ağırlıklı hem proteindir, kalp ve iskelet kasında bulunur. İnfarktüs bölgesinden CK-MB'e göre daha hızlı salınır ancak renal klirensi yüksektir. MI sonrası 2 saatte yükselme olabilmektedir ancak kalbe spesifik olmadığı için CK-MB ve kardiyak troponinlerle kontrolü gerekmektedir (118, 119).

b) CK-MB

Kreatin kinaz (CK) vücutta çizgili kaslar dışında beyin, böbrek, akciğer ve gastrointestinal sistemde saptanabilmektedir. Yaygın bulunmasından ötürü kardiyak hasarı göstermede duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Miyokard nekrozunda yükselmesinin yanında travma, inme, renal yetersizlik, hipertermi ve hipertiroidizm gibi durumlarda da kanda yüksek saptanabilmektedir. Miyokard hasarından 3-8 saat sonra yükselmeye başlamakta, 12-24 saatte pik

düzeyle ulaşmakta, 3-4 gün içinde normal seviyelere gerilemektedir (120). Kreatin kinaz miyokardiyal band kreatin kinazın izoenzimidir ve total CK ile karşılaştırıldığında çok daha fazla kardiyak spesifiktir. CK-MB akut MI tanısında önemli bilgiler sağlar. CK-MB iskemiden 4-6 saat sonra yükselmeye başlar, 12-24 saatte pik düzeylere ulaşır ve 2-3 gün içinde normal seviyelere geriler. Akut MI tanısı için CK-MB' de normalin üst sınırı değerinin iki katı artış saptanması gereklidir. Acil ünitesine başvuran hastaların yapılan seri CK-MB ölçümünde, başvurudan 3 saat sonra (semptomların başlamasından 6 saat sonra) ölçülen CK-MB'nin akut MI tanısında yaklaşık % 90 oranında duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır. Bu ölçümler başvuru anında yapıldığında duyarlılık % 36-48' e gerilemektedir (120).

c) Troponin Kullanımı

Troponin kompleksleri, kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteini olup, aktin-myozin etkileşimini düzenler (121). Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır (122).

Troponin I: Aktine bağlanarak aktin-myozin etkileşimini inhibe eder.

* Troponin T: Troponin kompleksinde tropomiyozine bağlanır.

* Troponin C: Troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır.

TnT ve TnI renal disfonksiyon dışında miyokardiyal hasarı tespit etmede eşit duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. TnI böbrek hastalarında daha spesifiktir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yapılan çalışmalarda AKS olarak klinik bulgusu olmayan %15-53 hastada TnT yükselirken, TnI %10'dan daha az hastada yükselmiştir. Literatür bilgilerine göre, göğüs ağrısı başladıktan 3-4 saat sonra plazmada troponin seviyesi artışı izlenmektedir. Bu seviyenin, yaklaşık 12-16 saat sonra pik yaptığı ve STEMI sonrası 8-12 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir (123, 124).

2.4.2. Akut ST Elevasyonlu Myokard İnfarktüsü Tedavisi

2.4.2.1. Trombolitik Tedavi

22 çalışmanın meta-analizinde süre geçtikçe fibrinolitik tedavinin başarısının ve Yararının azaldığı gözlenmiştir. Özellikle ilk 3 saat içinde verilen

fibrinolitik tedavi ile belirgin fayda sağlanmaktadır. Mortalitede azalma cinsiyet, DM, kan basıncı (SKB <180 mmHg), kalp hızı ve MI öyküsünden bağımsızdır. Yaş ile birlikte (özellikle 75 yaş üstü) faydası azalmaya başlar (125). Mortalitede en büyük azalma sağlanan gruplar özellikle anterior STEMI, yeni gelişen LBBB, DM, düşük kan basıncı (SKB <100 mmHg) ve yüksek kalp hızı (>100/dk) durumlarda gözlenir. Fibrinolitik tedavinin olumlu etkileri erken verilmesi ve özellikle ilk 3 saatte verilmesi ile gözlenir. Bununla beraber zaman ilerledikçe beklenen yarar azalmakla birlikte semptomların ilk 12 saati içinde de verilmesi ile yarar sağlanabilmektedir (126). Fibrinolitik tedavinin dezavantajları: Komplikasyonlar olarak kanama, inme riski (%2-3) Hastaların 1/3'ünde uygulanamaması: kontrendikasyon, hastaneye geç geliş, tanısız olmayan EKG %35-40 hastada tedavi başarısızlığı ve ancak %50-60 hastada TIMI-3 akım sağlanabilmesi şeklindedir (126).

Tablo 2: Trombolitik tedavi kontrendikasyonu

MUTLAK KONTRENDİKASYONLAR

Herhangi bir zamanda geçirilmiş kanamalı inme ya da kökeni bilinmeyen inme
 Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme
 Merkezi sinir sistemi travması ya da neoplazisi
 Yakın zamanda geçirilmiş majör travma/cerrahi girişim/kafa travması (son 3 hafta içinde)
 Son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama
 Bilinen kanama bozukluğu
 Aort diseksiyonu
 Kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)

GÖRECELİ KONTRENDİKASYONLAR

Son altı ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak
 Oral antikoagülan tedavisi
 Gebelik ya da son 1 hafta içinde doğum
 Tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg)
 İlerlemiş karaciğer hastalığı
 Enfektif endokardit
 Aktif peptik ülser
 Resüsitasyona yanıt alınamaması

2.4.2.1.1. Fibrinolitik İlaçlar

1910 yılından bu yana STEMI patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüş, intrakoroner trombusun STEMI sonucu mu, yoksa sebebi mi olduğu konusunda tartışmalar yapılmıştır (127). Tillet ve Garner tarafından 1933 yılında streptokinazın fibrinolitik etkilerinin keyfi (128), 1947 yılında t-PA molekülünün izole edilmesinden sonra, 1950'li yıllarda fibrinolitik ajanlar STEMI hastalarında kullanılmaya başlanmışlardır (129, 130). Trombusun, STEMI' deki rolü hakkında çelişkili hipotezler olması nedeni ile bu çalışmalar gereken ilgiyi görmemiştir. 1979 yılında Peter Rentrop' un STEMI hastalarında, streptokinaz sonrası trombusun eridiğini göstermesi, 1980 yılında De Wood'un STEMI hastalarının %90'ında erken saatlerden itibaren infarkt arterinde total oklüzyon saptaması trombusun rolü hakkında çelişkileri silmiş ve fibrinolitik tedavinin önünü açılmıştır.(131,132) 1980'li yılların ikinci yarısından itibaren, fibrinolitik ilaçlarla geniş, hasta gruplarını içeren klinik çalışmalarla, ilaç uygulama şekilleri, dozları, ek ilaç uygulamaları araştırılmış, bu sonuçların revaskülarizasyondaki yeri, reinfarktüs ve ölüm üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Streptokinazın intrakoroner uygulamasının Rentrop tarafından olumlu olarak gösterilmesinden sonra, günümüzde uygulanan 60 dakika içinde intravenöz 1.500.000 Ünite doz şeması, 1983 yılında Schroeder tarafından fibrinolitik tedavi yöntemi olarak başlamıştır (133).

a) Streptokinaz (STK)

1.kuşak fibrinolitikdir. Eğer diğer ajanlar bulunamıyor veya daha ucuz bir ajan aranıyorsa tercih edilebilir. Antikor oluşturabildiği için daha önce uygulanmış hastalarda kullanılmamalıdır. Allerjik etkileri (sıklıkla hipotansiyon) bulunur. Streptokinaz (%0.5) ile intraserebral kanama riski tPA(0.7%)' ya göre daha azdır. Bu yüzden serebrovasküler hastalığı veya hipertansiyonu olan yaşlılarda tercih edilebilir.

b) Alteplaz (t-PA)

Fibrin spesifik bir ajandır. GUSTO-1 çalışmasında hızlandırılmış alteplaz kullanımı streptokinaza göre 30 günlük mortaliteyi %15 azaltmış ve 90.dakikada anlamlı olarak daha fazla TIMI-3 akım oluşturmuştur.

c) Reteplaze (r-PA)

Alteplaz' a göre daha az fibrin spesifiktir. Alteplaza göre yarılanma ömrü daha uzundur ve uygulması daha kolaydır. İki doz halinde 30 dakika aralıkla 10 mg uygulanır. GUSTO-III çalışmasında mortalite bakımından farkları yoktur.

d) Tenekteplaze (TNK)

Fibrin spesifitesi daha yüksektir. PAI-1' e karşı artmış direnci bulunur. Plazma klirensi düşüktür. Tek doz halinde uygulanır. ASSENT-2 çalışmasında alteplaza göre mortalite farkı izlenmemiştir. Ancak daha az serebral kanama ve semptom başlangıcının 4.saatinden sonra uygulanan hastalarda mortalite azalımı görülmüştür.

2.4.2.2. Primer Perkütan Koroner Girişim

Primer PKG önceden veya beraberinde fibrinolitik tedavi olmaksızın angioplasti ve/veya stent uygulaması olarak tarif edilir. İlk tıbbi görüşmeden sonraki 90 dakika içinde uygulanabildiği takdirde tercih edilir. Kılavuzlar tarafından Primer PTCA, akut MI' lu hastalarda ST yükselmesi veya yeni sol dal bloğu varsa semptom başlangıcının ilk 12 saati içinde veya semptom devam ediyorsa 12 saatten sonra hastaneye başvurudan 90± 30 dakika içinde deneyimli merkezler tarafından uygulanması önerilmektedir. Akut STEMI nedeniyle 75 yaşından genç, kardiyojenik şok gelişen hastalar kardiyojenik şokun ilk 36 saatinde ise, şok başlamasından ilk 18 saat içinde revaskülarizasyon Class I endikasyondur. Çok sayıda primer PKG uygulanan merkezlerde, primer PKG sonrası mortalite oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Kateterizasyon imkanının bulunmadığı hastanelerde PKG merkezine nakli sırasında geçecek süre değerlendirilmelidir. Hayvan modellerinde 30 dakikadan uzun süren tıkanmalar myonekroz oluşturmaktadır. 90.dakikadaki reperfüzyon risk altındaki myokard dokusunun yaklaşık yarısını kurtarmaktadır. Eğer iskemik

önkoşullanma ve/veya kolletaral akım yoksa iskemiden 4-6 saat sonra myokardın kurtarılması minimuma düşer. PKG fibrinolitik tedaviye göre daha az zamana bağlıdır. Fibrinolitik tedavinin zaman uzadıkça etkinliği azalmaktadır. Semptom başlangıcı 3 saat olan hastaların dahil edildiği PRAGUE-2 çalışmasında streptokinaz uygulananlar ve primer PKG için transfer edilenler arasında mortalite bakımından fark görülmemiştir. CAPTIM çalışmasında hastane öncesi tPA (tissue plazminojen activator) uygulananların prognozu PKG için transfer edilenlerden daha iyi bulunmuştur. PRAGUE-2, Air PAMI, DANAMI-2 çalışmalarında tekrarlayan MI riski, hastaların prognozları transfer edilme sürelerine rağmen PKG uygulananlarda daha iyi bulunmuştur. Literatüre göre PKG yapılma imkanı bulunuyorsa PKG ilk tercih olmalıdır. PKG koroner damar açıklığını sağlamakta ve korumakta etkilidir, fibrinolizisin yol açtığı kanama risklerinin bazılarını engeller. PKG uygulanması için 60 dakikadan uzun bir süre geçecekse; fibrin-spesifik trombolitiğin hemen uygulanmasıyla karşılaştırılırsa PKG mortaliteyi azaltmaz. SHOCK çalışmasında, kardiyojenik şokla başvuran hastaların erken revaskülarizasyonluyla (PKG/ CABG) 1 yıllık sağ kalımlarının çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. Amerikan Kardiyoloji Derneği kılavuzunda Killip sınıf \geq II olanlara PKG önermektedir.

PKG avantajları

1- GUSTO-1 çalınması, erken TIMI-3 akımın myokardın kurtarılmasına ve sağ kalıma etkisini göstermiştir. PKG, TIMI-3 akımı hastaların %93-98' inde sağlar. Bu oran tPA ile %54 oranında sağlanmaktadır. Mikrovasküler yatağın perfüzyonunu değerlendiren çalışmalarda da primer PKG uygulananlarda mikrovasküler disfonksiyon daha az oranında görülmüştür.

2- Başarılı trombolitik sonrası rezidüel darlık kalmaktadır. Darlığı tedavi ederek tekrarlayan iskemik olayları ve MI' ları trombolitik tedaviye göre azaltır.

3- Acil Kateterizasyon sonucunda lezyonun anatomik yeri ve koroner patoloji tespit edilerek risk sınıflaması yapılır ve acil bypass gerektiren (sol ana koroner lezyonu, 3 damar hastalığı) lezyonlar tespit edilir.

4- Primer anjiyoplasti myokardiyal infarkt rüptüründe azalmaya neden olur. GUSTO-I, PAMI-I/II çalışmalarında primer angioplastiyle akut mitral yetersizliği, ventriküler septal defekt riski anlamlı olarak azalmıştır. Serbest duvar rüptürünü de azaltır.

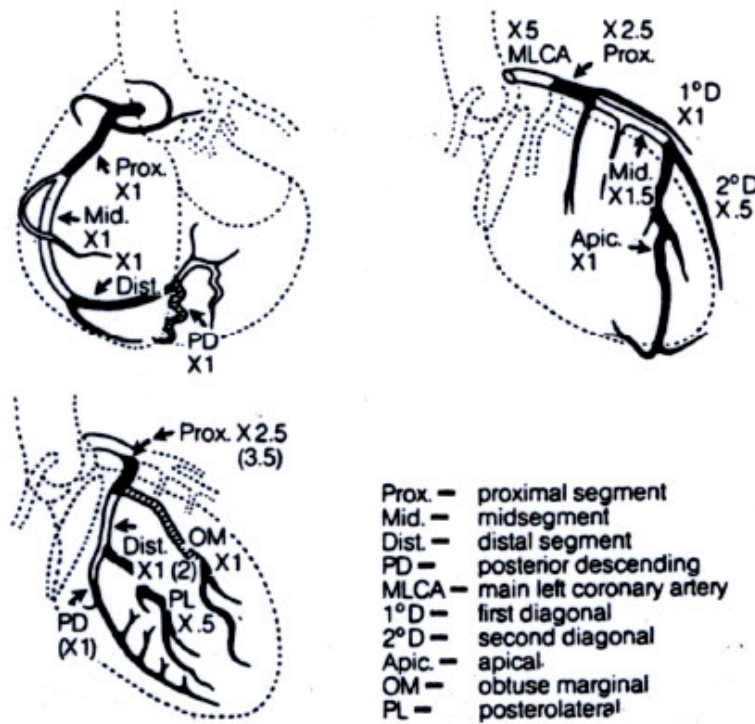
5- Primer anjiyoplasti kafa içi kanama riskini de belirgin olarak azaltır.

2.5. Koroner Anjiyografi Scorlaması

a) Gensini Scorlaması

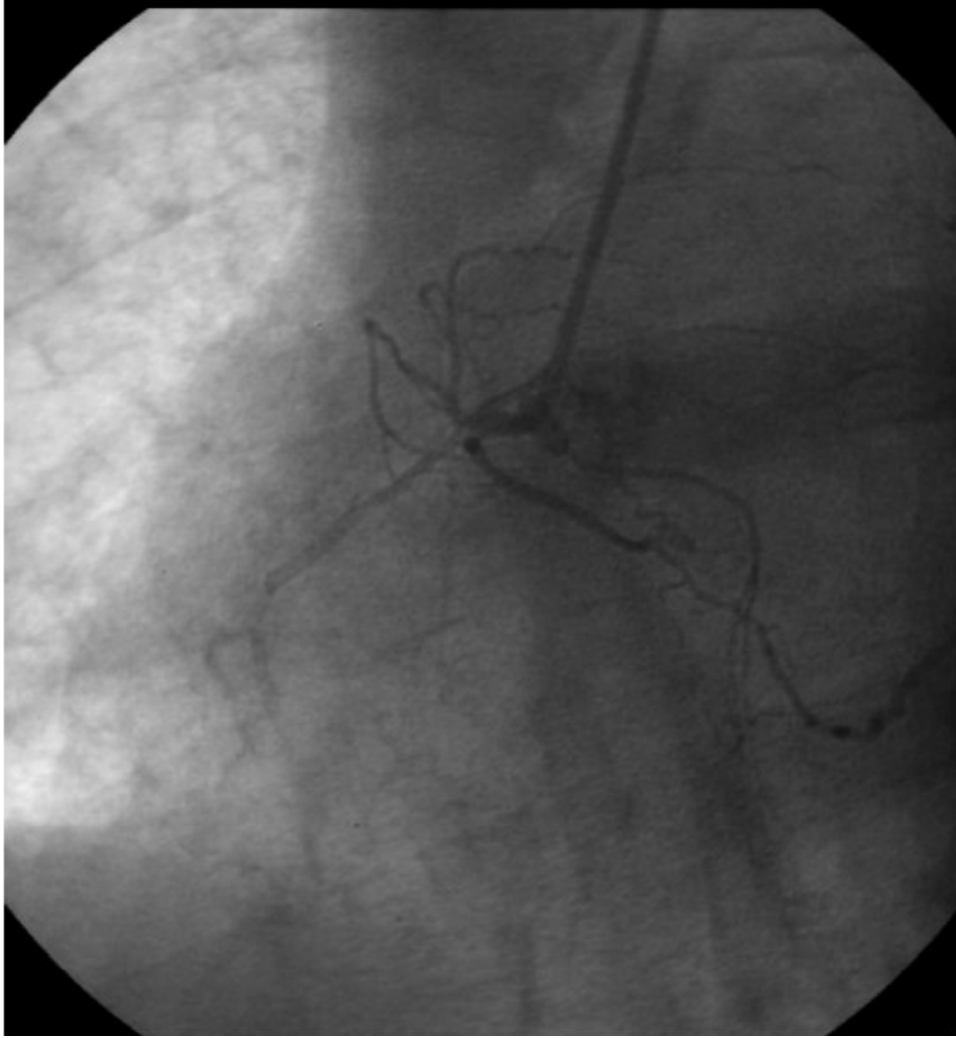
Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır (134). Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir (Sekil 7).

Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır (Sekil 8).



Şekil 8: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri

Örnek olarak resim 1’de RCA için gensini skoru, proksimal %99 darlık yapan lezyon için katsayı olarak 1 çarpanı alınır, %99 darlık için ise 16 puan verilip bu değerler çarpılarak gensini skoru hesaplanmış olur: $16 \times 1 = 16$.



Resim 1:

Yine başka bir örnek olarak resim 2’de, LAD ve Cx lezyonları için gensini skoru hesaplanmak istenirse; LAD 1.diagonal lezyonu için katsayı olarak 1 çarpanı, %99 darlık içinse 16 puan verilip bu değerler çarpılır: $16 \times 1 = 16$ puan ile Cx midportiondaki lezyon için 1,5 çarpanı ile %95’lik darlık için verilen 16 puan ile çarpılır; $16 \times 1,5 = 24$ olarak hesaplanır. Daha sonra her

bir segment için bulunan skorlar toplanarak; $24+16=40$ ginsini skoru hesaplanmış olur.



Resim 2:

b) Reordan Skoru

Reordan skorlama sistemi Reardon tarafından tanımlanmıştır.(135) Bu skora göre koroner damarlar LİMA, LAD, CX, RCA olmak üzere 4 parçaya ayrılmış ve her damar segmentlere bölünmüş. Her segmentteki lezyon skorlanmıştır. Normal 0 puan, <%50 1 puan, %50-74 2 puan, %75-99 3 puan, %100 4 puan olarak değerlendirilip her segmentteki skor toplanarak elde edilen bir skorlama sistemidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2008-Ocak 2010 tarihleri arasında kliniğimize ilk defa ağrısının ilk 12 saati içinde AİMİ ile başvuran hastalar alındı. Akut inferiyor myokard infarktüsü tanısı en az 20 dk süren tipik göğüs ağrısı, inferiyor derivasyonlarda birbirini takip eden en az 2 derivasyonda 0,1mv ST elevasyonu olması ve kardiyak enzimlerde CK-MB bazalin en az 2 kat artışı veya troponin değerinin en az %99 persentilden fazla olan hastalar dahil edildi. Çalışmada hastanın önceden MI geçirmiş olması, koroner by-pass öyküsü, intraventriküler ileti defekti, Hipertrofik, Dilate ve Restriktif Kardiyomyopati, ciddi kapak hastalığı, atriyal fibrilasyonu da içeren önemli aritmileri olan hastalar dışlanma kriterine dahil edildi. Bütün hastalara acile başvuru anında 12 lead EKG çekildi. Resiprokal ST depresyonu AVR derivasyonu hariç ardışık 2 derivasyonda en az 1mm ST depresyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. ST depresyonu J noktasından 0,08sn sonra milimetrik olarak ölçüldü. Bütün hastalara ortalama 2.günde KAG yapıldı. KAG 7F sheatle ve femoral yaklaşım uygulanarak yapıldı. Dijital ortamda sağ ve sol koroner arterlerden yeterli görüntü alınıp kaydedildi. KAG birbirinden bağımsız 2 kardiyolog tarafından değerlendirildi. Bütün hastalarda daha önce güvenilirliği kanıtlanmış olan gensini ve reordan skoru kullanılarak koroner arter yaygınlığına bakıldı. Gensini skoruna göre koroner arterlerdeki lezyon darlık derecesine göre puanlandı. %1-25 arası 1 puan, %26-50 arası 2 puan, %51-75 arası 4 puan, %76-90 16 puan, total oklüzyon 32 puan olarak değerlendirildi. Bu skor koroner arterdeki darlık ciddiyetine uygulandı. Sol koroner arter 5 puan, proksimal sol inen arter ve proksimal sirkumflex arter 2,5 puan (sircumflex arter dominantsa 3,5 puan), LAD mid bölge lezyonu 1,5 puan, lad distal lezyon için, 1. diogonal arter, proksimal, mid ve distal sağ koroner arter, posteriyor desenden arter (circumflex arter dominantsa 2 puan) ve optus marjın arter 1 puan ve 2. diogonal ve posterolateral dal 0,5 puan olarak değerlendirildi. Gensini skoru tüm koroner arterlerin skorlarının toplamı olarak değerlendirildi. Reordan skoruna göre koroner damarlar 4 parça (LMCA, LAD, CX, RCA) olarak değerlendirildi. Her biri segmentlere ayrıldı. Her segmentteki atresklorotik lezyon skorlandı (Normal: 0 puan, < 50 % : 1 puan, 50-74 % : 2 puan, 75-99 % : 3 puan, 100 %

:4 puan). Her segmentin skoru toplanarak hesaplandı. Resiprokal ST segment depresyonu ve anjiyografik skorlar arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmadaki değişkenlerin dağılımlarının değerlendirilmesi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca (en küçük değer ve en büyük değer), nominal veriler için oran (%) olarak ifade edildi. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması, parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (independent-samples-t-testi), sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İki ya da daha fazla grupta nominal değerlerin karşılaştırılması “ki kare” testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık 0.05’in altında olan p değerleri olarak kabul edildi. Veri analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 for Windows kullanıldı. Bütün değerler ortalama \pm SD olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 112 hasta alındı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 3’de sunulmuştur. 112 hastanın 57’i erkek ve 55’i bayandır. Yaş ortalaması 54+-5’dir. 22 hastada DM, 25 hastada HT, 26 hastada sigara içimi vardır. Elde ettiğimiz bulgulara göre sırasıyla toplam RSTD değeri, gensini ve reardon skorları 3.80 ± 2.72 mm, 31.5 ± 34.5 ve 7.22 ± 3.59 olarak hesaplandı (Tablo 4).

Tablo 3: Hastaların bazal karakterleri

YAŞ	54+-5
ERKEK	57(%51)
SİSTEMİK HT	25(%22)
SİĞARA İÇİMİ	26(%23)
DM	22(%17)
SİSTOLİK KAN BASINCI	121+-40
DİYASTOLİK KAN BASINCI	72+-22

Tablo 4: Sonuçlar

	ERKEK	KADIN
RSTD	3,80+-2,72mm	3,89+-2,75mm
GENSİNİ SKORU	31,5+-34,5	34,2+-38,8
REARDON SKORU	7,22+-3,59	7,30+-3,80

Korelasyon analizlerine bakıldığında RSTD ile Gensini ve Reardon skorları arasında sırasıyla $r=0.840$ Gensini skoru için, $r=0.660$ Reardon skoru için, her ikisi için $p<0.001$). Kadın ve erkeklerin RSTD, Gensini ve Reardon skorları birbirinden farklı değildi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Hastanede yatan Akut ST Elevasyonlu myokard infarktüsülü hastaların uygun tedavisini sağlamada erken risk belirlenmesi hayati öneme sahiptir (136). 12 Lead EKG AMI ile başvuran hastalarda teşhis için hayati öneme sahip bir tanı yöntemidir. Bu durumda EKG çok önemli hızlı bilgiler sağlar (136, 137). Bu amaç için EKG kullanımı basit, uygulanılabilir ve ucuz olduğu tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir tanı yöntemidir. EKG de st depresyonu tek başına veya diğer repolarizasyon değişikliğine eşlik etsin veya etmesin kısa ve uzun dönem kötü sonuçlarla ilişkilidir (138-140). PTCA sırasında kontrollü damar tıkanıklığı uygulayan shu-Fen Wung ve arkadaşları RCA oklüzyonu uygulanan hastaların %69'unda AVL ve %66'sında V2'de resiprokal st segment depresyonu saptamıştır. RCA oklüzyonlarında CX oklüzyonuna göre AVL'deki st segment depresyonu 5 kat daha fazla saptanmış (sırasıyla %69 ve %17) (141). Hastaneden taburculuk öncesi trombolitik tedavi alan akut myokard infarktüsülü hastalarda ST segment depresyonunun devamı mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörüdür (142-144). Akut inferiyor myokard infarktüsülü hastalarda V4-V6 da st segment depresyonu olması özellikle LAD lezyonunu kapsayan eşlik eden Yaygın damar hastalığının neden olduğu diffüz iskemi nedeniyle hastane içi mortalite artmıştır (245-147). Abid assali ve arkadaşları AMI'da RSTD olması geçici diffüz iskemiye yansıttığını, sol ventrikülün diyastolik gevşeyebilirliğini azalttığı ve atriyal natriüretik peptid seviyesinin arttığını saptamışlardır (148). Wasserman ve arkadaşları inferiyor myokard infarktüsünde ST elevasyonunun büyüklüğü ile anterior bölgedeki ST segment depresyonu arasında ilişki olduğunu göstermiş (149). 3 yıl takipte ST segment depresyonu olan ve olmayan gruplar arasında mortalite arasında fark bulunmamış. İinferiyor myokard infarktüsünde ST segment depresyonunun bening bir elektriksel fenomen olarak değerlendirilmiş (149). Bazı çalışmacılar prekordiyal bölgedeki ST segment depresyonun LAD veya çoklu damar tutulum ile ilişkisi olduğunu göstermiş (150, 151). Bazı çalışmalarda ilişki olmadığı gösterilmiş (152-154). Strasberg ve arkadaşları, hasdai ve arkadaşları ve Yochai ve arkadaşlarının çalışması resiprokal st segment depresyonu ile LAD tutulumu ile ilişkisi saptanmış (155-157). Gusto1 çalışmasında inferior MI' da st

depresyonu olmayanlarda mortalite %3,2 iken st depresyonu olanlarda %4,7 (p<0,001) saptanmış (154). Billodallo ve arkadaşları Pozitron Emisyon Tomografisini kullanarak Akut inferiyor myokard infarktüsünde Anterior bölgede ST depresyonu olan hastaların %70'inde anterior duvarda metabolik anormalite saptanmamış. %30 kadar hastada ise uzak bölgede iskemi saptanmış (158). Schaster ve Bulkey bu görüşü 128 hastanın nekropsi sonucu ile desteklemiş. Majör koroner arterin tıkanması ile kolletaral dolaşımın bozulduğu ve uzak bölgede iskemi oluştuğu söylenmiş (159). Salcedo ve arkadaşları V1-V4 derivasyonlarında ST segment depresyonu ile %95 oranında LAD tutulumu olduğu gösterilmiş (160). Jemmy ve arkadaşları 35 hastanın 10'unda koroner anjiyografide ST segment depresyonu ile KAH yaygınlığı arasında ilişki olduğu gösterilmiş (161).

Bu çalışmanın sonucunda AİMİ tanılı hem erkek hem de kadın hastalarda, RSTSD düzeyi ile Gensini ve Reardon skorları arasında pozitif bir ilişki bulundu. RSTSD düzeyinin, KAH yaygınlığını göstermek açısından ve erken risk belirlenmesi yapıp erken dönemde uygun tedavi seçimi açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonucunda AİMİ tanılı hem erkek hem de kadın hastalarda, RSTSD düzeyi ile Gensini ve Reardon skorları arasında pozitif bir ilişki bulundu. RSTSD düzeyinin, KAH yaygınlığını göstermek açısından ve erken risk belirlenmesi yapıp erken dönemde uygun tedavi seçimi açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1) Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104: 365-372.
- 2) Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet* 2000;355: 1627-1632.
- 3) Hasche ET, Fernandes C, Freedman SB, Jeremy RW. Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function humans. *Circulation* 1995;92:710-719.
- 4) Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56: 786-794.
- 5) Berger PB, Ryan TJ. Inferior myocardial infarction; high-risk subgroups. *Circulation* 1990; 81: 401-411
- 6) Gelman JS, Saltrups A. Precordial ST depression in patients with inferior infarctions: Clinical implications. *Br Heart J* 1982; 48: 560-565.
- 7) Shah PK, Pichler M, Berman DS, Maddahi J, Peter T, Singh BN, Swan HJ. Noninvasive identification of a high-risk subset of patients with acute inferior myocardial infarction. study population. *Am J Cardiol* 1980; 46: 915-921.
- 8) Ong L, Valdellon B, Coromilas J, Brody R, Reiser P, Morrison J. Precordial S-T segment depression in myocardial infarction: Evaluation by quantitative thallium coronary artery system and subsequent scintigraphy and technetium-99m ventriculography. *Am J Cardiol* 1983; 51: 734-739.
- 9) Gibson RS, Crampton RS, Watson DD, Taylor GJ, Carabello BA, Holt ND, Beller GA. Precordial ST-segment depression during acute inferior myocardial infarction: Clinical, scintigraphic and angiographic correlations. *Circulation* 1982; 66: 732-741.
- 10) Berland J, Criber A, Behar P, Letac B. Anterior ST depression in inferior myocardial infarction: Correlation with results of intracoronary thrombolysis. *Am Heart J* 1986; 3:

- 11) Roubin GS, Shen WF, Nicholson M, Dunn RF, Kelly DT, Harris PJ. Anterolateral ST segment depression in acute inferior myocardial infarction: Angiographic and clinical implications. *Am Heart J* 1984; 107: 1177-1182.
- 12) Nasmith J, Marpole D, Rahal D, Homan J, Stewart S, Sniderman A. Clinical outcomes after inferior myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1982; 96: 22-26.
- 13) Hasdai D, Sclarovsky S, Solodky A, Sulkes J, Strasberg B, Birnbaum Y. Prognostic significance of maximal precordial ST depression during acute inferior ST-segment depression in right (V1 to V3) versus left (V4-V6) leads in patients with inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1081-1084
- 14) Birnbaum Y, Herz I, Sclarovsky S, Zlotikamien B, Chetrit A, Barabash G. Prognostic significance of different patterns precordial ST depression in inferior wall acute myocardial segment depression in acute myocardial infarction *J Am Coll Cardiol* 1995; 85: 343A (Abstr).
- 15) Wasserman AG, Ross AM, Bogaty D, Richardson DW, Hutchinson RG, Rios JC. Anterior ST segment depression during acute inferior myocardial infarction: evidence for the reciprocal change theory. *Am Heart J* 1983; 106: 516-20
- 16) Gaziano JM. Global Burden of Cardiovascular Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds). *Braunwald's Heart Disease*. 7th Edition. Elsevier Saunders. 2005; 1-19
- 17) Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu SL. Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre, Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Onat A, TEKHARF, Mas Matbaacılık, İstanbul, TR, 2003: 15-23.
- 18) Parish S., Collins R.: Petoral cigarette smoking tar yields and nonfatal MI 10.000 Cases And 32.600 Controls in UK. *Br Med J.*, 311:471-7, 1995.
- 19) Roserberg L., Palmer JR, Shapiro S.: Decline in the risk of MI among women who stop smoking. *N Eng J Med.* 322:213-217, 1990

- 20) Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 285:2486-2497, 2001
- 21) Lee I.M. , Rexrode K.M., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E.: Physical activity and coronary heart disease in women: _s “no pain, no gain” passe? JAMA, 285:1447-54, 2001.
- 22) Hergenc G., Schulte H., Assmann G., von Eckardstein A.: Association of Obesity Markers, İnsulin, and Sex Hormones with HDL-Cholesterol Levels in Turkish and German Individuals. Are differences in HDL-Cholesterol among Turks and Germans determined by obesity, insulin, or sex hormones. Atherosclerosis, 145:147-156, 1999.
- 23) İçli A., Gök H., Altunkeser BB., Özdemir K., Gürbilek M.,Gederet TY.,Sökmen G. :Diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken dönem yeni bir risk belirleyicisi olarak”Geliş İnsülin Rezistans İndeksi (GİRİ)’nin değerlendirilmesi.Anadolu Kardiyol Derg , 3:194-201, 2002.
- 24) Onat A., Uyarel H., Hergen G. ,Yazıcı M., Uzunlar B., Türkmen S.,Can G., Sansoy V. : Yüksek riskli bir örneklemimizde lipoprotein(a) : Dağılımı ve bağıntıları zemininde Türk erkeklerinde insülinemi ile ters ilişkisi glisemi. Türk Kardiyol Dern Ars ., 32:82-90, 2004.
- 25) Emerk K.: Endotel fonksiyonları ve hiperhomosisteinemi: ADMA’nın etkisi.In Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi (proceeding book), Ed: Ulutin O.sh.45-49, İstanbul, 7-9 Mayıs 2004
- 26) Bagdade J.D., Ritter M.C., Subbaiah P.V.: Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-depent diabetes mellitus.Eur J Clin Invest, 21:161-7,1991.
- 27) Hirano K., Yamashita S., Kuga Y., Sakai N., Nozaki S., Kihara S., Arai T.,Yanagi K., Takami S., Menju M. : Atherosclerotic disease in marked hyperaLphalipoproteinemia: combined reduction of cholesteryl ester

transfer protein and hepatic triglyceride lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15:1849-1856, 1995.

- 28) Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R,: High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis*, 168:195-211, 2003.
- 29) Bersot T.P., Palaoglu E., Mahley W.M.: Managing dyslipidemia in Turkey: Suggested guidelines for population characterized by low levels of high density lipoprotein cholesterol. *Anadolu Kardiyol Derg.*, 4:315-22, 2002.
- 30) Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. :Comparison of Creactive protein and low-density protein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*, 347:1557-65, 2002.
- 31) Schaefer E.J., Lamon-Fava S., Ordovas J.M., Chon S.D., Shaefer M.M.,Castelli W.P., Wilson P.W.:Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res.* , 35:871-882, 1994.
- 32) Mahley R.W., Mahley L.L., Bersot T.P., P駱in G.M., Palaoglu K.E. :The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. *Turk J Endocr Metab*, 1:1-12, 2002.
33. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, et al: Dterminants of plazma total homocysteine concentration in the Framingham Heart Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 73:613, 2001.
34. Walds DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis, *BMJ* 325:1202, 2002.
- 35) Margaglione M, Cappuci G, Colazzio D, et al: Fibrinogen plazma levels in an apparently healthy general population: Relation to enviromental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 80:805, 1998.
- 36) Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, et al: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 311:501, 1984.

- 37) Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ: A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study, *J Am Coll Cardiol* 33:1347, 1999.
- 38) Wells PS, Anderson DR, Rogker M, et al: Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 349:1227, 2003.
- 39) Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type-2 diabetes: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 51:1131, 2002
- 40) Steyrer, E, Durovic, S, Frank, S, et al. The role of lecithin: cholesterol acyltransferase for lipoprotein(a) assembly. Structural integrity of low density lipoproteins is a prerequisite for Lp(a) formation in human plasma. *J Clin Invest* 1994; 94:2330.
- 41) Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al: Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 98:2980, 2001.
- 42) Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoprotein(a) and coronary heart disease: Metaanalysis of prospective studies. *Circulation* 102:1082, 2000.
- 43) Koschinsky MI, Marcovina SM: The relationship between lipoprotein (a) and the complications of diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 40:65, 2003.
- 44) Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al: Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: The PRIME Study: *Atherosclerosis* 163:377, 2002.
- 45) Cantin B, Despres JP, Lamarche B, et al: Association of fibrinogen and lipoprotein (a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study), *Am J Cardiol* 89:662, 2002
- 46) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-250.

- 47) Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
- 48) Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu L (ed). Argos iletişim Hizmetleri, İstanbul 2002:22-27.
- 49) Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Kültürsay H (ed). Argos iletişim Hizmetleri, İstanbul 2001:31-66.
- 50) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. 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 Sep 1;92(5):1355-74.
- 51) Schwartz CJ, Valente AJ, Kelley JL, Sprague EA. Thrombosis and development of atherosclerosis: Rokitsky revisited. *Semin Thromb Hemost* 1988;14:189 -195
- 52) Fuster V, Badimon L, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326: 242-250.
- 53) Saffitz JE, Schwartz CJ. Coronary atherosclerosis and thrombosis underlying acute myocardial infarction. *Cardiol Clin*. 1987; 521-530
- 54) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993;362: 314-488.
- 55) Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281-295.
- 56) Biasucci LM, Liuzzo G, Ciervo A, Petrucca A, Piro M, Angiolillo DJ, Crea F, Cassone A, Maseri A. Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 107: 3015-3017.

- 57) Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48-78
- 58) Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281-295.
- 59) Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48-78
- 60) Nakashima Y, et al. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 841-851
- 61) Luster AD: Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate the inflammation. *N Engl J Med* 1998. 83; 338: 436-448
- 62) Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106: 913-919
- 63) Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890-1896
- 64) Shechter M, Sharir M, Forrester J, Bairey-Merz CN. Is There a Benefit to Lowering Low-Density Lipoprotein Below 100 Mg/Dl in Patients with Coronary Artery Disease. *JACC*1999;33:271A.
- 65) Mellwig KP, Baller D, Gleichmann U, Moll D, Betker S, Weise R, Notohamiprodjo G. Improvement of Coronary Vasodilatation Capacity Through Single LDL Apheresis. *Atherosclerosis* 1998 Jul;139(1):173-178.
- 66) Vogel, RA. Cholesterol Lowering and Endothelial Function. *Am J Med* 1999;107(5):479-487.
- 67) Topper JN, Cai J, Falb D, et al. Identification of Vascular Endothelial Genes Differentially Responsive to Fluid Mechanical Stimuli: Cyclooxygenase-2,

Manganese Superoxide Dismutase, and Endothelial Cell Nitric Oxide Synthase are Selectively Up-Regulated by Steady Laminar Shear Stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:10417-10422.

- 68) De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric Oxide Decreases Cytokine-Induced Endothelial Activation: Nitric Oxide Selectively Reduces Endothelial Expression of Adhesion Molecules and Proinflammatory Cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60-68.
- 69) Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, et al. Shear Stress Selectively Upregulates Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression in Cultured Human Vascular, Endothelial Cells. *J Clin Invest* 1994;94:885-891.
- 70) Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Dec;21(12):1876-90.
- 71) Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of Macrophage Colony-Stimulating Factor in Atherosclerosis: Studies of Osteopetrotic Mice. *Am J Pathol* 1997;150:1687-1699.
- 72) Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The Combined Role of P and E-Selectins in Atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102(1):145-152.
- 73) Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ. Adhesion Molecules on the Endothelium and Mononuclear Cells in Human Atherosclerotic Lesions. *Am J Pathol* 1992;141:1427-1433.
- 74) Rohde L, Lee RT, Rivero J, Jamacochian M, Arroyo L, Briggs W, Rifai N, Libby P, Creager M, Ridker P. Circulating Cell Adhesion Molecules Are Correlated with Ultrasound-Based Assessment of Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(11):1765- 1770.
- 75) Avogaro P, Bigitolo BG, Cassolato G. Presence of a Modified Low Density Lipoprotein in Humans. *Arteriosclerosis* 1998;8:79-87.
- 76) Hasegawa A, Toshima S, Nakano A, Nagai R. Oxidized LDL in patients with coronary heart disease and normal subjects. *Nippon Rinsho* 1999;57(12):2754-2758.

- 77) Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation and its Pathobiological Significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-20966.
- 78) de la Llera Moya M, Atger V, Paul JL, Fournier N, Moatti N, Giral P, Friday KE, Rothblat G. A Cell Culture System of Screening Human Serum for Ability to Promote Cellular Cholesterol Efflux. *Arteriosclerosis, Thrombosis* 1994;14:1056-1065.
- 79) Woollett LA, Kearney DM, Spady DK. Diet Modification Alters Plasma HDL Cholesterol Concentrations but not the Transport of HDL Esters to the Liver in the Hamster. *J Lipid Res* 1997;38:2289-2302.
- 80) Barter PJ. Inhibition of Endothelial Cell Adhesion Molecular Expression by High Density Lipoproteins. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24(3/4):286-287.
- 81) Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Beaudeau JL, Peynet J, Legrand A, Delattre J. High density lipoproteins (HDL) and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(10):939-948.
- 82) Forrester JS, Shah PK. Lipid lowering vs. revascularization: An idea whose time (for testing) has come. *Circulation* 1997;96(4):1360-1362.
- 83) Galis Z, Sukhova G, Kranzhofer R, Clark S, Libby P. Macrophage Foam Cells from Experimental Atheroma Constitutively Produce Matrix-Degrading Proteinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:402-406.
- 84) Barath P, Jakubowski A, Fishbein M, Grundfest W, Litvack F, Forrester J. Are Mast Cells the Culprit in Coronary Plaque Destabilization? *J Am Coll Cardiol* 1988;9:II 52.
- 85) Kaartinen M, Penttila A, Kovanen P. Mast Cells in Rupture-Prone Areas of Human Coronary Atheromas Produce and Store TNF- α . *Circulation* 1996;94:2787-2792.
- 86) Chen Y-H, Chen Y-L, Lin S-J, Chou C-Y, Mar G-Y, Chang M-S, Wang S-P. Electron Microscopic Studies of Phenotypic Modulation of Smooth Muscle Cells in Coronary Arteries of Patients With Unstable Angina Pectoris and Post-angioplasty Restenosis. *Circulation* 1997;95:1169-1175.

- 87) Libby P. Molecular Bases of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 1995;91(11):2844- 2850.
- 88) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Unstable Plaques, Endothelial Function, and Coronary Artery Thrombosis: Site of Intimal Rupture or Erosion of Thrombosed Coronary Atherosclerotic Plaques is Characterized by an Inflammatory Process Irrespective of the Dominant Plaque Morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
- 89) Barath P, Fishbein MC, Cao J, Berenson J, Helfant RH, Forrester JS. Detection and Localization of Tumor Necrosis Factor Gene Expression in Human Atheroma. *Am J Cardiol* 1990;65:297-302.
- 90) Sukhova G, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen F, Poole A, Billingham R, Libby P. Evidence for Increased Collagenolysis by Interstitial Collagenases-1 and -3 in Vulnerable Human Atheromatous Plaques. *Circulation* 1999;99(19):2503-2509.
- 91) Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, Filella X, Sitges M, Marin JL, Betriu A, Sanz G. Elevation of Serum Levels of the Anti-Inflammatory Cytokine. Interleukin-10 and Decreased Risk of Coronary Events in Patients with Unstable Angina. *Am Heart J* 2002;144:811-817.
- 92) Bobik A, Agrotis A, Kanellakis P, Dilley R, Krushinsky A, Smirnov V, Tararak E, Condrón M, Kostolias G. Distinct Patterns of Transforming Growth Factor- β Isoform and Receptor Expression in Human Atherosclerotic Lesions. *Circulation* 1999;99:2883-2891.
- 93) Ross R. Atherosclerosis is an Inflammatory Disease. *Am Heart J* 1999;138:S419-S420.
- 94) Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, Bearman G, Willerson JT. Thermal Detection of Cellular Infiltrates in Living Atherosclerotic Plaques: Possible Implications for Plaque Rupture and Thrombosis. *Lancet* 1996;347:1447-1449.
- 95) Malik IS, Haskard DO. Soluble Adhesion Molecules in Ischaemic Heart Disease. *Eur Heart J* 1999;20:990-991.

- 96) Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, Muggeo M, Xu Q, Wick G, Poewe W, Willeit J. Chronic Infections and the Risk of Carotid Atherosclerosis: Prospective Results from a Large Population Study. *Circulation* 2001 Feb 27;103(8):1064-1070.
- 97) Danesh J. Smoldering Arteries?: Low-grade Inflammation and Coronary Heart Disease. *JAMA* 1999;282(22):2169-2171.
- 98) Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kd Gelatinase in Human Coronary Atherosclerotic Lesions: Association of Active Enzyme Synthesis with Unstable Angina. *Circulation* 1995;95:2125-2131.
- 99) Lendon CL, Davies MJ, Born GVR, Richardson PD. Atherosclerotic Plaque Caps are Locally Weakened When Macrophage Density is Increased. *Atherosclerosis* 1991;87:87-90.
- 100) Xu XP, Meisel SR, Ong HM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB, Sharifi B, Shah PK. Oxidized Low-Density Lipoprotein Regulates Matrix Metalloproteinase-9 and is Tissue Inhibitor in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Circulation* 1999;99:993-998.
- 101) Saren P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF-alpha and IL-beta Selectively Induce Expression of 92-kDa Gelatinase by Human Macrophages. *J Immunol* 1996;157:4159-4165.
- 102) Rajavashisth, TB, Xu X-P, Jovinge S, Meisel S, Xu X-O, Chai N-N, Fishbein MC, Kaul S, Cercek B, Sharifi B, Shah PK. Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase Expression in Human Atherosclerotic Plaques: Evidence for Activation by Proinflammatory Mediators. *Circulation* 1999;99(24):3103-3109.
- 103) Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS: Reactive Oxygen Species Produced by Macrophage-Derived Foam Cells Regulate the Activity of Vascular Matrix Metalloproteinases in Vitro: Implications for Atherosclerotic Plaque Stability. *J Clin Invest* 1996;98:2572-2579.

- 104) Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial Heat Shock Protein 60 Localizes in Human Atheroma and Regulates Macrophage Tumor Necrosis Factor- α and Matrix Metalloproteinase Expression. *Circulation* 1998;98:300-307.
- 105) Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of Human Vascular Smooth Muscle Cells Derived from Normal Vessels and Coronary Atherosclerotic Plaque. *J Clin Invest* 1995;95:2266-2274.
- 106) Henderson EL, Geng Y-J, Sukhova GK, Whittemore AD, Knox J, Libby P. Death of Smooth Muscle Cells and Expression of Mediators of Apoptosis by T Lymphocytes in Human Abdominal Aneurysms. *Circulation* 1999;99:96-104.
- 107) Wallner K, Li C, Shah PK, Fishbein MC, Forrester JS, Kaul S, Sharifi B. Tenascin-C is Expressed in Macrophage-Rich Human Coronary Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 1999;99(10):1284-1289.
- 108) LaFleur DW, Chiang J, Fagin JA, Forrester JS, Shah PK, Sharifi BG. Smooth Muscle Cells Interact with Tenascin Through its Fibrinogen-Like Domain. *FASEB* 1998;12(4):A479.
- 109) Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary Plaque Disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.
- 110) Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, Chesebro JH, Badimon L, Nemerson Y, Fuster V, Badimon JJ. Tissue Factor Modulates the Thrombogenicity of Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation* 1997;95:594-599.
- 111) Forrester JS, Kaul S, Bairey-Merz N. The Aggressive Lipid Lowering Controversy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1419-1425.
- 112) Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*, 2004. New York: McGraw-Hill, pp.1123-1139.
- 113) Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification

- scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-1275.
- 114) Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 420-426.
- 115) Bogdanov VY, Balasubramanian V, Hathcock J, Vele O, Lieb M, Nemerson Y. *at Med* 2003; 9:458-462.
- 116) ESC 2007 Universal Definition of Myocardial Infarction
- 117) Topol EJ, Van de Werf F: Acute Myocardial infarction: Early diagnosis and management. In: *Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein*. Nol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Lippincott-Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002;385-419
- 118) Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, et al. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. *Br Heart J*. 1990;63:335-338.
- 119) Zabel M, Hohnloser SH, Koster W, et al. Analysis of creatine kinase, CKMB, myoglobin and troponin T time activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993;87:1542-1550.
- 120) Lee TH, Goldman L. Evaluation of The Patient With Acute Chest Pain. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1187-1195.
- 121) Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. *Acute Coronary Syndromes*. Seconded. New York. Marcel Dekker 2001:329-332.
- 122) Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc. Trans* 1979;7:346-357.

- 123) Antman EM, Sacks DB, Rifai N, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:326-330.
- 124) Tanasijevic MJ, Wybenga DR, et al. Myoglobin, creatine kinase MB, and Tn to assess reperfusion after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from TIMI 10A. *Am Heart J* 1997;134:622-630.
- 125) Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:847- 858.
- 126) Fibrinolytic Therapy Trialists'(FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: *Lancet* 1994;343:311-312
- 127) Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;59: 2015-2020.
- 128) Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1952;95: 449-463.
- 129) Astrup P, Permin PM. Fibrinolysis in the animalorganism. *Nature* 1947;759: 681-682.
- 130) Fletcher AP, Alkjaersig N, et al. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Physicians* 1958;71: 287-296.
- 131) Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979; 2: 354-363.
- 132) DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalance of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.

- 133) Schroeder, Biamino G, et al. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 536-548.
- 134) Gensini GG. *Coronary arteriography*. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co, 1975.
- 135) Reardon MF, Nestel PJ, Craig IH et al. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation* 1985;71(5):881-8.
- 136) Reeder GS, Gersh BJ. Modern Management of acute myocardial infarction. *Curr Prob Cardiol* 25:683, 2000
- 137) Yusuf S, Pearson M, Sterry H, et al: The entry ECG in the early diagnosis and prognostic stratification of patients with suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 5:690, 1984
- 138) Gibson RS. Non-Q-wave myocardial infarction. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editors. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:1097-123.
- 139) Nyman I, Areskog M, Areskog N-H, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. *J Intern Med* 1993;234: 293-301.
- 140) Holmvang L, Clemmensen P, Wagner G, Grande P, on behalf of the TRIM Investigators. Admission standard electrocardiogram for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease not eligible for acute revascularization therapy: a TRIM substudy. *Am Heart J* 1999;137:24 -33.
- 141) Shu-Fen Wung, PhD, RN, ACNP, FAHA, FAANA,4, David Y. Kahn, MD, MPHb A quantitative evaluation of ST-segment changes on the 18-lead electrocardiogram during acute coronary occlusions *Journal of Electrocardiology* 39 (2006) 275- 281
- 142) Bellotti G, Rochitte CE, de Albuquerque CP, et al. Usefulness of ST segment depression in noninfarcted-related electrocardiographic leads in

- predicting prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;97:1323-8.
- 143) Gheorghiade M, Shivkumar K, Schultz L, Jafri S, Tilly B, Golstein S. Prognostic significance of electrocardiographic persistent ST depression in patients with their first myocardial infarction in the placebo arm of the Beta Blocker Heart Attack Trial. *Am Heart J* 1993;126: 271-8.
- 144) Krone RJ, Greenberg H, Dwyer EM, Kleiger RE, Boden WE, and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. Long term prognostic significance of ST segment depression during acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:361-7.
- 145) Hasdai D, Sclarovsky S, Solodky A, Sulkes J, Strasberg B, Birnbaum Y. Prognostic significance of maximal precordial ST segment depression in right (V1-V3) versus left (V4-V6) leads in patients with inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;74: 1081-4.
- 146) Birnbaum Y, Herz I, Sclarovsky S, et al. Prognostic significance of precordial ST segment depression in admission electrocardiogram in patients with inferior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:313-8.
- 147) Strasberg B, Pinchas A, Barbash GI, et al. Importance of reciprocal ST segment depression in leads V5 and V6 as an indicator of disease of the left anterior descending coronary artery in acute inferior myocardial infarction. *Br Heart J* 1990;63:339-41.
- 148) Abid Assali, MD, Samuel Sclarovsky, MD, Itzhak Herz, MD, Mordechai Vaturi, MD, Irit Gilad, PHD, Alejandro Solodky, MD, Nili Zafrir, MD, Yehuda Adler, MD, Alex Sagie, MD, Yochai Birnbaum, MD, David Hasdai, MD Persistent ST Segment Depression in Precordial Leads V5-V6 After Q-Wave Anterior Wall Myocardial Infarction Is Associated With Restrictive Physiology of the Left Ventricle (*J Am Coll Cardiol* 2000;35:352-7)

- 149) Wasserman AG, Ross AM, Bogaty D, Richardson DW, Hutchinson RG, Rios JC. Anterior ST segment depression during acute inferior myocardial infarction: evidence for the reciprocal change theory. *Am Heart J* 1983; 106: 516-20
- 150) Roubin GS, Shen WF, Nicholson M, Dunn RF, Kelly DT, Harris PJ. Anterolateral ST-segment depression in acute inferior myocardial infarction: angiographic and clinical implications. *Am Heart J* 1984;107:1177-1182.
- 151) Akhras F, Upward J, Jackson G. Reciprocal change in ST-segment in acute myocardial infarction: correlation with findings on exercise electrocardiography and coronary angiography. *Br Med J* 1985;290:1931-1934.
- 152) Ong L, Valdellon B, Coromilas J, Brody R, Reiser P, Morrison J. Precordial S-T segment depression in inferior myocardial infarction: evaluation by quantitative thallium-201 scintigraphy and technetium-99m ventriculography. *Am J Cardiol* 1983;51:734 -739.
- 153) Ruddy TD, Yasuda T, Gold HK, Leinbach RC, Newell JB, McKusick KA, Boucher CA, Strauss HW. Anterior ST-segment depression in acute inferior myocardial infarction as a marker of greater inferior, apical, and posterolateral damage. *Am Heart J* 1986;112:1210 -1216.
- 154) Peterson ED, Hathaway WR, Zabel M, Pieper KS, Granger CB, Wagner GS, Topol EJ, Bates ER, Simoons ML, Califf RM. Prognostic significance of precordial ST-segment depression during inferior myocardial infarction in the thrombolytic era: results in 16,521 patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:305-312.
- 155) Strasberg B, Pinchas A, Barbash GI, Hod H, Rat S, Har-Zahav Y, Caspi A, Sclarovsky S, Agmon J. Importance of reciprocal ST-segment depression in leads V5 and V6 as an indicator of disease of the left anterior descending coronary artery in acute inferior wall myocardial infarction. *Br Heart J* 1990;63:339 -341.

- 156) Hasdai D, Birnbaum Y, Porter A, Sclarovsky S. Maximal precordial STsegment depression in leads V4-V6 in patients with inferior wall acute myocardial infarction indicates coronary artery disease involving the left anterior descending coronary artery system. *Int J Cardiol* 1997;58:273-278.
- 157) Yochai Birnbaum, MD, Galen S. Wagner, MD, Gabriel I. Barbash, MD, MPH, Kathy Gates, BS, Douglas A. Criger, BS, Samuel Sclarovsky, MD, Robert J. Siegel, MD, Christopher B. Granger, MD, Jonathan S. Reiner, MD, and Allan M. Ross, MD Correlation of Angiographic Findings and Right (V1 to V3) Versus Left (V4 to V6) Precordial ST-Segment Depression in Inferior Wall Acute Myocardial Infarction (*Am J Cardiol* 1999;83:143-148)
- 158) Billadello J, Smith J, Ludbrook A, et al. Implications of “reciprocal” ST segment depression associated with acute myocardial infarction identified by positron tomography. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 616-2
- 159) Schuster EH, Bulkley BH. Ischemia at a distance after acute myocardial infarction: a cause of early post infarction angina. *Circulation* 1980; 62: 509-15.
- 160) Salcedo JR, Baird MG, Chambers RJ, Beanlands DS. Significance of reciprocal S-T segment depression in anterior precordial leads in acute myocardial infarction: concomitant left anterior descending coronary artery disease? *Am J Cardiol* 1981; 48: 1003-8.
- 161) Jennings K, Reid DS, Julian DG. “Reciprocal” depression of the ST segment in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 287: 634-7.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Diyarbakır'ın Ergani ilçesinde doğdu. İlköğretim ve liseyi Ergani'de tamamladı.2005 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu.2005 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümünde İhtisasa başladı.