



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

**ACİL SERVİSTE AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANISI ALAN
GENÇ HASTALARDA KARDİYAK ENZİMLER NEGATİFKEN
BAKILAN HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN PREDİKTİF AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ufuk COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

**TOKAT
2017**



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

**ACİL SERVİSTE AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANISI ALAN
GENÇ HASTALARDA KARDİYAK ENZİMLER NEGATİFKEN
BAKILAN HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN PREDİKTİF AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ufuk COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Mehmet ESEN

TOKAT

2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle ve diğer asistan arkadaşlarımla paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehmet Esen'e, bana her konuda destek olan saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Serhat Koyuncu'ya, mesleğimde bana hız kazandıran değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Nurşah Başol ve Yrd. Doç. Dr. Serhat Karaman'a ayrıca tezimi hazırlamam da desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Arif Arısoy ve Yrd. Doç. Dr. Osman Demir'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve gülyüzünü hiç esirgemeyen sevgili eşim Kübra Coşkun'a, hayatımın her döneminde bana destek olan annem ve babam'a ayrıca tezimi hazırlarken ara sıra da olsa çalışmama izin veren ikizlerim Ahmet ve Emir'e teşekkür ederim.

Dr. Ufuk Coşkun

2017

ÖZET

Akut Koroner Sendromlar (AKS) dünya genelinde sıklığı her geçen gün artan önemli sağlık sorunlarından birisidir. AKS’de erken tanı mortalite ve morbiditeyi dramatik olarak etkilemektedir.

Çalışmamızda miyokard infarktüsü (MI)’nün erken tanısında kardiyak belirteçler henüz negatifken bakılan hematolojik parametrelerin prediktif açıdan değerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Bu çalışma retrospektif olarak dizayn edildi ve göğüs ağrısı ile acil servise başvurup koroner anjiyografi işlemine alınan 45 yaş ve altı 450 hasta üzerinde yapıldı. MI tanısı alan hastalardan ilk kardiyak belirteçleri negatif gelenler 1.grubu oluştururken ilk kardiyak belirteçleri pozitif gelenler 2.grubu oluşturdu. Koroner anjiyografisi normal çıkan ve herhangi bir hastalık tanısı almayan sağlıklı bireyler ise 3.grubu (kontrol grubu) oluşturdu. Hastaların kan tetkikleri ve koroner anjiyografi raporları kaydedilerek gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

İlk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastalarında total lökosit (WBC), lenfosit, nötrofil, monosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$), Platelet/lenfosit oranı (PLR) ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). İlk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastalarında WBC, PLR, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), nötrofil ve hemoglobin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$), Eozonofil değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Çalışmamızda platelet, ortalama platelet hacmi (MPV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Yapılan bu çalışma ile acil servise göğüs ağrısı ile başvuran 45 yaş ve altı hastalarda, ilk kardiyak belirteçler henüz negatifken lenfosit yüksekliği ve PLR düşüklüğünün MI’ın erken tanısında prediktif olarak kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Göğüs ağrısı, akut koroner sendromlar, miyokard infarktüsü, hematolojik parametreler, koroner anjiyografi

ABSTRACT

Acute Coronary Syndromes (ACS) is one of the major health problems that increase in frequency every day worldwide. Early diagnosis in ACS dramatically affects mortality and morbidity.

We aimed to investigate the predictive value of the hematologic parameters seen in the early diagnosis of myocardial infarction (MI) in our study when the cardiac markers were still negative.

This study was performed retrospectively on 450 patients under the age of 45 who were admitted to the emergency department with chest pain and underwent coronary angiography. The first group with negative cardiac markers and the group with positive first cardiac markers constituted the second group. The third group (control group) consisted of healthy individuals who had normal coronary angiography and no diagnosis of any disease. Blood examinations and coronary angiography reports of patients were recorded and compared among the groups.

Total leukocyte (WBC), lymphocyte, neutrophil, monocyte, hemoglobin and hematocrit values were significantly higher in patients with MI who were negative in the first cardiac indexes than in the control group ($p < 0.05$), platelet/lymphocyte ratio (PLR) was significantly lower than control group ($p < 0.05$). WBC, PLR, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), neutrophil and hemoglobin values were significantly higher in MI patients with positive first cardiac markers than in the control group ($p < 0.05$), eosinophil values were significantly lower than control group ($p < 0.05$). Platelet, mean platelet volume (MPV) and erythrocyte distribution width (RDW) values were not significantly different in our study ($p > 0.05$).

We conclude that lymphocyte elevation and low PLR can be used as early predictors of MI in patients aged 45 years and younger who present with emergency chest pain in the present study, when the first cardiac markers are still negative.

Keywords: Chest pain, acute coronary syndromes, myocardial infarction, hematologic parameters, coronary angiography

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
GRAFİKLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akut Koroner Sendromlar:.....	2
2.1.1. 3. Evrensel MI Tanı Kriterleri:.....	3
2.1.2. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI):.....	5
2.1.3. ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü(NSTEMI):.....	5
2.1.4. Unstabil Anjina Pektoris (UAP):.....	6
2.1.5. Dal bloklu ve Pace ritmi olan hastalarda MI tanısı:.....	6
2.2. Kardiyak Belirteçler:.....	9
2.2.1. Troponinler:.....	9
2.2.2. High Sensitive Troponin :.....	12
2.2.3. Kreatinin Kinaz (CK):.....	12
2.2.4. Miyogloblin:.....	14
2.2.5. Aspartat aminotransferaz (AST):.....	14
2.2.6. Laktat Dehidrogenaz (LDH):.....	14
2.2.7. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP):.....	14
2.2.8. Copeptin:.....	15
2.3. Anjina Pektoris:.....	16
2.3.1. Stabil Anjina Pektoris:.....	17
2.3.2. Prizmental veya Varyant Anjina Pektoris:.....	17
2.3.3. Unstabil Anjina Pektoris (UAP):.....	17
2.3.4. Sessiz İskemi:.....	17
2.3.5. Atipik Göğüs Ağrısı:.....	18
2.4. Ateroskleroz:.....	18

2.4.1. Aterosklerozun Histolojisi:	20
2.4.2. Aterosklerozun Patogenezi:	22
2.4.3. Ateroskleroz ve Hematolojik Parametreler:	24
2.4.4. Prematür Ateroskleroz :	25
2.5. İnflamasyon:.....	27
2.6. Hematolojik Parametreler:	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Hasta Seçimi:	31
3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:	32
3.3. Çalışmadan dışlama kriterleri:	32
4. İSTATİSTİK	34
5. BULGULAR.....	35
6. TARTIŞMA	48
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	53
8. SONUÇLAR	55
9. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

KAH: Koroner arter hastalığı

AKS: Akut koroner sendrom

MI: Miyokard infarktüsü

STEMI: ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü

NSTEMI: ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü

UAP: Unstabil anjina pektoris

CTnT: Troponin T

CTnI: Troponin I

HsTnT: High Sensitive Troponin

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

PLR: Platelet/lenfosit oranı

MPV: Ortalama trombosit hacmi

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

CK: Kreatinin kinaz enzimi

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

PKG: Perkutan koroner girişim

LBBB: Sol dal bloğu

RBBB: Sağ dal bloğu

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabet

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

ESC: Avrupa kardiyoloji derneği

ACCF: Amerikan kardiyoloji koleji

AHA: Amerika kalp vakfı

WHF: Dünya kalp federasyonu

ŞEKİLLER

Şekil 1: Miyokard İnfarktüsü sonrası kardiyak belirteçler	16
Şekil 2: Hasta akış şeması	33



TABLolar

Tablo 1: Hasta sayılarının gruplara göre dağılımı.....	35
Tablo 2: Hasta gruplarının cinsiyete göre dağılımı.....	36
Tablo 3: Hasta yaş ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması.....	36
Tablo 4: Gruplar arası laboratuvar değerlerinin analizi	37
Tablo 5: WBC değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	38
Tablo 6: Nötrofil değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	39
Tablo 7: Lenfosit değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	40
Tablo 8: Eozonofil değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	41
Tablo 9: Monosit değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	42
Tablo 10: Hemoglobın değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	43
Tablo 11: Hematokrit değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	44
Tablo 12: PLR değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	45
Tablo 13: NLR değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	46

GRAFİKLER

Grafik 1: WBC değerlerinin dağılımı	38
Grafik 2: Nötrofil değerlerinin dağılımı	39
Grafik 3: Lenfosit değerlerinin dağılımı	40
Grafik 4: Eozonofil değerlerinin dağılımı	41
Grafik 5: Monosit değerlerinin dağılımı	42
Grafik 6: Hemoglobin değerlerinin dağılımı	43
Grafik 7: Hematokrit değerlerinin dağılımı	44
Grafik 8: PLR (Platelet/Lenfosit oranı) değerlerinin dağılımı.....	45
Grafik 9: NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı) değerlerinin dağılımı	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

AKS gelişmiş ülkelerde toplumun en önemli sağlık sorunlarından birisi olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde de önemi her geçen gün artmaktadır. AKS'nin hem kısa hem de uzun dönem mortalite ve morbiditeleri oldukça yüksektir. Avrupa'da 75 yaş ve altı ölümlerin kadınlarda %45, erkeklerde %38'inden olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar sorumlu tutulmaktadır. Ülkemizde ise Türkiye istatistik kurumunun 2010 verilerine göre erkeklerde %36,2, kadınlarda %44,4 olmak üzere ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır bunu ikinci sırada kanserler izlemektedir. Dünya sağlık örgütü Koroner arter hastalığı (KAH)'na bağlı ölümlerin önümüzdeki 20 yılda erkeklerde %137, kadınlarda ise %120 artacağını öngörmektedir (1). AKS ülkeler için ciddi tedavi giderlerine de neden olmaktadır. ABD verilerine göre yatarak tedavi gören tüm hastaların tedavi giderlerinin 71,2 milyar dolarla dörtte birini AKS oluşturmaktadır (2).

MI tanısında kalbe en spesifik belirteç olan kardiyak troponinlerin pozitifleşmesi 3-12 saat, kalbe spesivitesi troponine göre daha düşük olan kardiyak spesifik kreatinin kinaz (CK-MB)'ın pozitifleşmesi 4-6 saat sürmektedir. High Sensitive Troponin (hsTnT) ise Troponin T ve Troponin I'ya göre daha düşük konsantrasyonlar'da ölçüm yapabilmektedir (3), bu durum da daha erken pozitifleşme ve daha erken tanı anlamına gelmektedir ancak yine uzun bir süre olan 3 saat içinde yükselmeye başlaması ve birçok sağlık kuruluşunda da bakılmıyor olması dezavantajlarıdır. AKS'nin erken tanı ve tedavisi hastaların prognozunu dramatik olarak etkilemektedir bu nedenle tanının hızlı bir şekilde konulması, hastanın tedavisinin hemen başlanması ya da tedavisi yapılabilen yere hızlı bir şekilde transfer edilmesi oldukça önem arz etmektedir.

Biz bu çalışmamızda ucuz, kolay ulaşılabilir, 5-10 dakika gibi kısa süre içinde sonuç veren hematolojik parametrelerin MI tanısında prediktif açıdan değerinin olup olmadığını retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Koroner Sendromlar:

AKS hastaneye hem başvuruların hem de hastaneye yatışların en sık nedenini oluşturur ayrıca kısa ve uzun dönem mortalite ve morbiditeleri oldukça yüksektir. Gelişmiş ülkelerde toplumun en önemli sağlık sorunlarından birisi olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde de önemi her geçen gün artmaktadır.

Miyokardiyal iskemisi olan hastalar acil servise en sık göğüste rahatsızlık hissi ile başvururlar. MI'da rahatsızlık hissi sıklıkla 20 dakikadan fazla sürer ve bu rahatsızlık hissine genellikle terleme, bulantı gibi ek semptomlar eşlik eder ancak özellikle kadınlar, yaşlılar ve diyabetikler hiç belirti vermeden de başvurabilirler. MI en sık sabah saatlerinde meydana gelmektedir. Muller ve ark. (4) MI'nın en sık sabah 6 ile öğlen 12 arasındaki saatlerde meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Muller ve ark. (5) yaptıkları bir başka çalışmada sabah erken saatlerde katekolamin, kortizol, fibrinojen düzeylerinin yükseldiği ve trombosit agregasyonunun arttığını tespit etmişlerdir.

AKS'nin üç tipi mevcuttur; ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve Unstabil anjina pektoris (UAP).

STEMI'nin en sık nedeni koroner arteri tam tıkayan trombüstür. Trombüs; aterosklerotik plağın içine kanaması, plağın rüptürü ve erozyonu sonucunda ortaya çıkan subendotelyal kollajene yapışan trombositlerin oluşturduğu agregasyon sonucunda ortaya çıkar. Trombositlerden salınan tromboksan A2, serotonin, adenozin difosfat gibi mediatörler trombüsün büyümesine ve vazospazma sebep olarak tam tıkaç oluşmasına neden olurlar. UAP ve NSTEMI'de plak rüptürü vardır, trombüs oluşur ancak tam tıkanma yoktur. UAP'da kardiyak belirteçlerde yükselme görülmez ancak NSTEMI'de kardiyak belirteçlerde yükselme görülür. UAP ve NSTEMI; STEMI'ye göre daha sık görülmektedir. Gençlerde ise STEMI daha sık görülmektedir. UAP ve NSTEMI hastalarında yapılan TIMI IIIB çalışmasında %15 hastada lümeni %60'dan fazla daraltan üç damar hastalığı, %30 hastada iki damar hastalığı, %40 hastada tek damar hastalığı, %20 hastada ise normal koroner arter tespit edilmiştir (6). 2002 yılında yayınlanan uluslararası çok merkezli AKS tanısı

almış 22000 hastanın dahil edildiği bir çalışmada AKS sıklığı bakılmış ve hastaların %30-33'ünde STEMI, %25'inde NSTEMI, %38-42'sinde ise UAP saptanmıştır (7,8). Miyokard hücrelerinin nekrozu kollateral dolaşıma, koroner arter tıkanıklığının süresine bağlı olarak değişmektedir. Miyosit nekrozu Troponin ve CK-MB gibi kardiyak belirteçlerin yükselmesi ile tanınmaktadır. AKS oluşturan plaklar sıklıkla %50' nin altındaki önemsiz darlıklara bağlı gelişmektedir (9,10). Bazı plaklar rüptüre olmaya daha yatkındır bu plakların lipid çekirdeği büyük, fibröz kılıfı ince ve inflamatuvar hücreler yönünden zengindir ayrıca bu plaklar stabil plaklara göre makrofaj açısından da daha zengindirler (11).

2.1.1. 2013 yılında ESC/ACCF/AHA/WHF tarafından yayınlanan 3. evrensel MI tanı kriterleri:

1. Aşağıdakilerden herhangi birinin karşılanması MI tanısı koydurur:
 - I. Kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değer 99. persantil referans üst sınırının üzerinde olması ile birlikte biyobelirteç değerlerinde (tercihen kardiyak troponin) yükselme ve/veya düşüşün saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı;
 - İskemi semptomları
 - Yeni veya yeni olduğu düşünülen anlamlı ST-T segment değişikliği veya yeni sol dal bloğu (LBBB)
 - EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi
 - Yeni gelişen canlı miyokard hücresi kaybı veya yeni gelişen bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması
 - Anjiyografi veya otopside intrakoroner trombüsün belirlenmesi
 - II. Kardiyak biyobelirteçler ölçümeden veya biyobelirteç değerleri yükselmeden gerçekleşen miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişikliği veya yeni gelişen LBBB ile birlikte kardiyak ölüm.
 - III. Perkutan koroner girişim (PKG) ile ilişkili MI; bazal troponin seviyesi normal olan hastalarda troponin değerinin 5*99. persantilin üzerine çıkması veya bazal değerleri yüksek olan ancak sabit seyreden ya da düşmekte olan hastalarda troponin değerinde % 20'den fazla artış olarak

tanımlanır. PKG ile ilişkili MI tanısı için ek olarak miyokard iskemisi düşündüren belirtiler veya yeni iskemik EKG değişiklikleri veya işlem komplikasyonları ile uyumlu anjiyografik bulgular veya yeni canlı miyokard kaybı ya da yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtları gereklidir.

IV. Stent trombozu ile ilişkili MI; Kardiyak biyobelirteçlerde en az bir değer 99. persantilin üstünde olması ile birlikte artış ya da düşüşün gözlemlenmesi ve miyokard iskemisi varlığında anjiyografi ve/veya otopsi ile tespit gereklidir.

V. Koroner baypas greftleme (KABG) ile ilişkili MI; bazal troponin değerleri normal olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin 10*99. persantile kadar yükselmesi olarak tanımlanır ek olarak yeni patolojik Q dalgaları veya LBBB veya anjiyografik olarak belirlenen yeni greft tıkanıklığı veya yeni doğal koroner tıkanıklığı veya yeni canlı miyokard kaybı veya yeni duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtları gereklidir.

2. Aşağıdakilerden herhangi birinin karşılanması geçirilmiş miyokard infarktüsü tanısı koydurur.

- İskemik olmayan nedenlerin yokluğunda, belirtiler olsun ya da olmasın patolojik Q dalgaları varlığı.
- İskemik olmayan nedenlerin yokluğunda, incelmış ve kasılma kusuru olan bölgesel canlı miyokard dokusu kaybının görüntüleme ile kanıtlanması.
- Geçirilmiş MI'ın patolojik bulguları.

2.1.2. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI):

STEMI hastalarında tipik EKG bulguları mevcuttur. STEMI'de EKG değişikliği;

- Başlangıçta J noktası yükselir ve ST segmenti konkavlaşır.
- ST segmenti yükselir ve dış bükey olur.
- QRS dalgasının sonunda T dalgası ayırt edilemez bir duruma gelir ve QRS-T kompleksi oluşur.

ESC/ACCF/AHA/WHF komitesi tarafından STEMI tanısı için spesifik EKG kriterleri yayınlanmıştır (12,13);

- Birbirine komşu en az iki derivasyonda olmak üzere; V2 ve V3 dışındaki derivasyonlar için 0,1 mv ST segment elevasyonu olması.
- V2 ve V3 derivasyonlarında; 40 yaş üstü erkek hastalarda $>0,2$ mv, 40 yaş altı erkek hastalarda $>0,25$ mv veya kadınlarda $>0,15$ mv ST segment elevasyonu olması

EKG'de ST segment elevasyonları olan hastalara ek olarak doğrulanmış posterior MI ve yeni gelişen ya da yeni geliştiği düşünülen LBBB varlığı da STEMI olarak kabul edilir.

2.1.3. ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI):

NSTEMI; EKG'de ST segment elevasyonu ve patolojik Q dalgası olmaksızın ST segment depresyonu ve/veya T dalga negatifliği ile kendini göstermektedir. ST-T anormallikleri birçok derivasyonda diffüz olabilir ancak en çok iskemik miyokard alanına uygun olarak EKG'de lokalize olmaktadır.

ESC/ACCF/AHA/WHF komitesi tarafından NSTEMI'ye spesifik EKG bulguları; yeni gelişen, en az komşu iki derivasyonda olan, horizontal veya down-sloping tarzda $>0,05$ mv ST segment depresyonu ve/veya en az komşu iki derivasyonda olan dominant R dalgası veya $R/S > 1$ ile birlikte $>0,1$ mv T dalgası negatifliği olarak tanımlanmıştır (14,15).

2.1.4. Unstabil Anjina Pektoris (UAP):

UAP; biyobelirteçler'de yükselme olmadan AKS düşündüren iskemik semptomlar ile karakterizedir. UAP ve NSTEMI ilk değerlendirmede hemen ayırt edilemez. ST segment ve T dalgası değişiklikleri NSTEMI'de genellikle kalıcıdır ancak UAP'da ya hiç yoktur varsa bile geçicidir. ST segment değişikliğinin olması UAP'da olsa NSTEMI'de olsa yüksek riskin göstergesi olarak tanımlanmıştır (16).

MI'nın tipik EKG ve enzim değişikliklerinin olmaması şartı ile aşağıdakilerden en az birinin olması UAP tanısı koydurmaktadır (17):

- Gittikçe artan ve öncekilerden daha şiddetli anjina pektoris
- Yeni başlayan (genellikle 1 ay) anjina pektoris
- Çok hafif eforla veya istirahatte oluşan anjina pektoris

NHLBI (Ulusal kalp, akciğer ve kan enstitüsü)'nin yayınladığı klavuzda UAP üç şekilde tarif edilmiştir;

- İstirahatte gelen ve 20 dakikadan fazla süren anjina pektoris
- Yeni başlamış olan (2 ay içinde) ve en az 3. derece olan anjina pektoris
- Son iki ay içerisinde karakter değiştirerek şiddetlenme gösteren ve en az 3. derece şiddete ulaşan anjina pektoris

Braunwald tarafından ileri sürülen ve halen geçerliliğini koruyan sınıflamaya göre UAP'ın şiddet dereceleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (18);

Şiddeti - 1.derece: Egzersizle olan anjina, istirahat anjinası yok

Şiddeti - 2.derece: İstirahat anjinası var (son 48 saat içinde anjina yok)

Şiddeti - 3.derece: İstirahat anjinası var (son 48 saat içinde anjina var)

2.1.5. Dal bloklı ve Pace ritmi olan hastalarda MI tanısı:

MI tansını EKG ile koymak LBBB ve pace ritmi varken zordur. Dal bloğu sıklığını belirlemek için, MI tanısı alan 300.000 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada (19) hastaların %7'sinde LBBB, %6'sında ise sağ dal bloğu (RBBB) saptanmıştır. Dal bloğu olan hastaların dal bloğu olmayan hastalara oranla ek hastalıkları daha fazla bulunmuş ve hastane içi mortalite oranı da daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Sağ Dal Bloğu olan hastalarda MI tanısı:

Sağ dal bloğu varlığında MI tanısı koymak zordur. RBBB olan seri EKG'lerin incelendiği büyük bir çalışmada yanlış negatif ve yanlış pozitif tanılar tespit edilmiştir (20).

RBBB ve Q Dalgalı MI: Sağ dal bloğu sağ ventrikülün depolarizasyonunu etkiler ancak sol ventrikül depolarizasyonunu değiştirmez bu nedenle RBBB Q dalgalı MI'ın tanısını genellikle etkilemez. RBBB ve Q dalgalı MI'ın EKG'ye etkisi ile dal bloksuz MI'ın EKG'ye etkisi tanı kriterleri açısından benzerdir.

- RBBB'de QRS genişler (>0,12sn), V1'de terminal pozitif defleksiyon, V6'da ise geniş S dalgası ile birlikte terminal negatif defleksiyon görülür.
- Eğer anterior MI varsa karakteristik anterior MI'a özgü ST-T değişiklikleri ile birlikte Q dalgası ve anteriorda R dalga progresyon kaybı görülür. Eğer inferior MI varsa 2, 3 ve aVf derivasyonlarında Q dalgaları görülür.

RBBB ve Q Dalgalı Olmayan MI: Q dalgalı olmayan MI ve RBBB birlikteliği olan hastalarda EKG ile tanı koymada zorluklar vardır. RBBB varlığında sağ ventrikül'ün ventriküler repolarizasyonunun bozulması nedeniyle EKG'de ST-T değişiklikleri olabilir. R' dalgası görülen derivasyonlarda (V1, V2 bazen de V3) T dalgası negatiflikleri görülür. V5, V6'da ise terminal S dalgası ile birlikte ST segment çökmesi ve T dalgası negatiflikleri görülebilir ancak bu değişiklikler RBBB dışında iskemide, ilaç etkisinde (digoksin), elektrolit bozukluklarında (hipokalemi) hatta RBBB ve ST segment elevasyonu ile karakterize olan Brugada sendromunda da görülebilir.

Sol Dal Bloklü Hastalarda MI Tanısı:

MI hastalarının %7'sinde LBBB görülmektedir. LBBB'de MI tanısı RBBB'ye göre daha karmaşıktır bunun nedeni LBBB'nin ventriküler depolarizasyonun erken, orta ve geç evrelerini değiştirerek sekonder ST-T segment değişiklikleri üretmesidir. LBBB; ST segment ve T dalgalarını QRS dalgasının tersi yönünde değiştirir. Bu değişiklikler iskemi tarafınca uyarılan ST-T değişikliklerini gizleyebilir. LBBB'nin eşlik ettiği MI hastalarında bazen QRS ile aynı yönlü ST-T segment değişiklikleri de görülebilir.

LBBB varlığında MI'n farklı EKG bulgularının değer düzeylerinin incelendiği çalışmada (21) en yararlı EKG kriterleri bildirilmiştir:

- Seri çekilen EKG'de değişiklik %67 duyarlıdır.
- ST segment elevasyonu %54 duyarlıdır.
- Anormal Q dalgası %31 duyarlıdır.
- V1'de R dalgası pozitifliği ile V6'da Q dalgası olması %20 duyarlı fakat anteroseptal MI için %100 spesifik olarak kabul edilir.
- Cabrera işareti anteroseptal MI için %47 duyarlıdır.

Cabrera işareti: V3 veya V4'deki S dalgasının çıkan kolunda 0,05 sn çentik olmasıdır. **Chapman işareti:** V5 veya V6'daki R dalgasının çıkan kolunda 0,05 sn çentik olması olarak tanımlanır. Bu bulgular %90 oranında spesifiktir ancak sensitivitesi düşüktür.

Sgarbossa Kriterleri:

MI tanısında birbirinden bağımsız herbirinin puanlamasının olduğu üç kriter belirlenmiştir:

- Herhangi bir derivasyonda 1mm'den fazla QRS kompleksi ile aynı yönlü ST segment elevasyonu olması (5 puan)
- V1, V2 ya da V3 derivasyonlarının herhangi birinde 1mm veya daha fazla ST segment çökmesi olması (3 puan)
- Herhangi bir derivasyonda 5mm'den daha fazla QRS kompleksi ile zıt yönlü ST segment elevasyonu olması (2 puan)

3 puan ve üzeri MI tanısı için %90 spesivite göstermektedir ancak sensitivitesi %36 ile düşüktür (22). Sensitiviteyi yükseltmek amaçlı Smith ve ark.(23) LBBB'si olan 162 hastayı dahil ettikleri çalışmada sgarbossa kriterlerinin üçüncü bileşenini ST/S oranı 0,25mm veya daha az olarak modifiye ederek akut koroner oklüzyonun tahmini için daha iyi sonuçlar elde etmişlerdir. Sensitiviteyi arttırmanın bir diğer yolu ise seri EKG takibi veya hastanın eski EKG'leri ile karşılaştırma yapmaktır. 1614 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada sgarbossa ≥ 3 olan hastalarda spesivite %98, sensitivite %20 oranında tespit edilmiştir (24). Sonuç olarak sgarbossa kriterlerinin özgüllüğü çok yüksek ancak duyarlılığı düşüktür yani kriterlerin varlığı yüksek

ihtimalle MI düşündürür ancak yokluğunun MI tanısını dışlama değeri oldukça düşüktür.

Ventriküler Pace varlığında MI kriterleri:

MI tanısında dal bloğundaki gibi benzer problemler pace ritmi olan hastalarda da vardır. Ventriküler pace ritmine sahip 32 hastanın dahil edildiği GUSTO-1 adlı çalışmada en yüksek spesiviteye ve istatistiksel anlamlılığa sahip kriter QRS kompleksi ile zıt yönlü derivasyonlarda 5 mm'den fazla ST segment elevasyonu olarak tanımlanan sgarbossa kriteri olarak tespit edilmiştir (22). Diğer iki sgarbossa kriteri de spesivite açısından kabul edilebilir bulunmuştur.

2.2. Kardiyak Belirteçler:

Enzimler :

- Aspartat aminotransferaz enzimi (AST)
- Lakat dehidrogenaz enzimi (LDH)
- Kreatinin kinaz enzimi (CK, CK-MB)

Proteinler :

- Troponin I, Troponin T
- High Sensitive Troponin
- Miyogloblin

2.2.1. Troponinler:

Kardiyak troponinler aktin ve miyozinin kalsiyum aracılı etkileşimini kontrol eden düzenleyici proteinlerdir. Troponin kompleksi üç alt birimden oluşur. Troponin T (cTnT), Troponin I (cTnI) ve Troponin C (cTnC)

- Troponin C: Kalsiyum bağlayarak kontraksiyonun başlamasını sağlar.
- Troponin I: Aktine bağlanarak aktin miyozin etkileşmesini önler ve sonuçta kas kontraksiyonunun inhibisyonunu sağlar.
- Troponin T: Tropomiyozine bağlanarak troponin kompleks proteininin aktin filamenti boyunca pozisyonunu ayarlar.

Troponin T ve Troponin I'nin kardiyak ve iskelet kası izoformları farklı genlerle kodlandıklarından farklı aminoasit dizilimine sahiptirler.

- Troponin C: Kalp kasındaki izoformu ile iskelet kasındaki izoformu aynıdır.
- Troponin I: Kardiyak troponin I; iskelet kası troponin I'dan 31 Aa fazladır.
- Troponin T: Kardiyak troponin T; iskelet kası troponin T'den 11 Aa fazladır.

Troponin T ve Troponin I'nin iskelet kası izoformları monoklonal antikor bazlı deneylerle bazı iskelet kası hastalıkları dışında tespit edilemez bu durum da kardiyak izoformlar açısından spesivitenin yüksek olmasının sebebinin açıklanmaktadır (25).

Kardiyak troponin I ve T neredeyse yalnızca kalpte bulunmaktadır. Bu belirteçlerin kanda yükselmesi miyosit hasarını gösterir ancak miyosit hasarının nedeni hakkında fikir vermez bu nedenle MI'nın troponin yüksekliği yapan diğer nedenlerden ayırt edilmesinin temelini troponin değerlerinde anlamlı artış ya da azalmanın olup olmadığının takip edilmesi oluşturmaktadır. Kardiyak troponin yüksekliği toplumun normal referansının 99. persantilinin üzerindeki değerler olarak tanımlanabilir ve her laboratuvarında her kit için kalite kontrol yapılarak saptanır. Günümüzde yapılan troponin deneyleri çok küçük düzeyde miyokard hasarını dahi gösterebilmektedir bu da sensitivitesinin yüksekliğini göstermektedir. Kardiyak troponinler kalp kası hasarına duyarlı ve özgül belirteçlerdir. 2000 yılında European society of cardiology/American College of cardiology (ESC/ACC) tarafından MI tanısında, ACC/American Heart Association (AHA) tarafından ise UAP tanısı ve takibinde standart biyobelirteç olarak kabul edilmişlerdir (26-28). Troponin C günümüz klinik uygulamalarında kullanılmamaktadır çünkü hem kardiyak hem de düz kas'ta ortak olarak aynı izoformda bulunmaktadır. Kardiyak troponinlerin kanda yükselme zamanları; cTnT miyosit hasarı sonrası 3-12 saat sonra, cTnI ise 6-12 saatte kanda yükselmeye başlar. Her ikisinde 4-8. saatlerde sensitivite ve spesivite %93-100'e ulaşır. Yaklaşık 12-24. saatte pik yaparlar ve cTnI 5-7 gün, cTnT ise 10-14 gün kadar kanda yüksek kalmaya devam eder. Kardiyak troponinlerin kanda 10-14 güne kadar yüksek kalması subakut MI tanısı için kullanılmalarına imkan sağlamaktadır. Kardiyak troponinler miyosit hücresi içinde iki havuzda bulunmaktadır. cTnT'nin %6,8'i, cTnI'nin ise %3-4'ü sitozolik havuzda serbest olarak bulunmaktadır. Troponinlerin geri kalan kısmı miyofibriller'de yapışık

olarak bulunmaktadır. Sitozolik havuzdaki troponinler erken dönemde salınırlar ve miktarları az olduğundan geçici yükselmelere neden olurlar. İkinci havuzdan salınan troponinler daha geç salınırlar ve miktarları çok olduğundan daha uzun süre yükseklikleri devam eder bu nedenle irreversible hasarın ve troponin düzeylerinin kanda uzun süre yüksek kalmasını ikinci havuz açıklamaktadır (26,29-31). Kardiyak troponin ölçümleri hastanın başvurusu sırasında alınmalı ve 3-6 saat sonra tekrar edilmelidir. MI tanısı için kardiyak troponinlerde anlamlı yükselme veya düşüşlerin saptanması gerekmektedir. Yükselme veya düşüşlerin gösterilmesi akut kardiyak olaylarla diğer troponin yüksekliği yapan durumların ayırt edilmesi için gereklidir.

MI dışında troponin yüksekliği yapan nedenler :

Uzun süre miyosit hasarı geri dönüşümsüz miyosit ölümüne neden olur ve dolaşıma troponin salınır ancak miyosit ölümü olmaksızında dolaşıma troponinlerin salınabildiği durumlar mevcuttur. Nekroz olmasa bile miyositin membran permeabilitesini arttıran durumlarda örneğin sepsiste troponin'in düşük molekül ağırlıklı fragmanları sistemik dolaşıma geçer (32). Bu durumda miyosit nekrozu yoktur ancak troponin değerleri yüksektir. Bu hipotezin; sepsise giren ve sonradan düzelen hastalarda geri dönüşümlü olarak gerçekleştiği klinik çalışmalarda tespit edilmiştir (33) ancak tartışmalar halen sürmektedir. AKS dışında troponin yüksekliği üç major kategoride değerlendirilmektedir (34):

1. Sekonder miyokard iskemisine bağlı miyokardiyal hasar
2. İskemik olmayan nedenlerden kaynaklanan miyokardiyal hasar
3. Multifaktöriyel veya nedeni bilinmeyen miyokardiyal hasar

Troponinler MI dışında birçok nedenden dolayı yüksekselebilmektedir;

- Taşikardi, bradikardi
- Diyabet, solunum yetmezliği ya da sepsis'in eşlik ettiği kritik hastalar
- Hipertrofik kardiyomyopati
- Koroner vazospazm
- İnme, subaraknoid kanama gibi akut nörolojik hastalıklar
- Kardiyak kontüzyon, kardiyoversiyon, defibrilasyon, ablasyon
- Rabdomiyoliz

- Akut ya da kronik konjesif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği
- Pulmoner emboli
- Aort diseksiyonu, aort kapak hastalıkları
- İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis, skleroderma)
- İlaçlar (5-flurouracil, adriamisin), toksinler
- Yanıklar (>%25)
- Egzersiz

Vatner ve ark.(3) troponin ykseklđi olan ancak yapılan koroner anjiografisinde normal koroner çıkan 21 hastayı dahil ettikleri çalışmada troponin ykseklđini aşağıdaki nedenlere bağladılar;

- Taşikardi - %28
- Perikardit - %10
- Kalp yetmezliği - %5
- Ağır egzersiz - %10
- Herhangi bir neden saptanamayan - %47

2.2.2. High Sensitive Troponin :

High Sensitive Troponin (hsTnT); Troponin T ve Troponin I'ya göre daha düşük konsantrasyonlar'da ölçüm yapabildiği için kan tetkiklerinde daha erken pozitifleşebilmektedir. HsTnT yaklaşık 3 saat içinde kanda yükselmektedir. TnT ve TnI'ya göre daha duyarlıdır ancak daha özgül değildir. MI dışında taşikardi, hipertansif atak, pulmoner emboli, akut akciğer ödemi, yoğun egzersiz, sepsis gibi birçok kardiyak ve kardiyak olmayan durumlarda da TnT ve TnI gibi ykseklilik gösterebilir (35-39).

2.2.3. Kreatinin Kinaz (CK):

Kreatinin kinaz (CK) yüksek enerjili fosfatların ATP'den kreatinine transferini sağlar. CK'nın B (beyin) ve M (kas) olmak üzere iki alt birimi, MM, BB, MB olmak üzere üç izoenzimi bulunmaktadır. CK izoenzimleri başta iskelet kası olmak üzere birçok dokuda aktivite göstermektedir ancak CK-MB izoenzimi kalp kasında daha çok bulunmaktadır. CK yoğunluk olarak iskelet kasında kalp kasından daha fazla

bulunur bu da iskelet kas hasarında CK-MB'nin de kanda artmasına neden olur. Organ hasarı ve ağır egzersiz durumlarında da CK-MB kanda artar. MB izoenzimleri kalp ile birlikte iskelet kası, ince bağırsak, dil, diyafram, uterus ve prostatta az miktarda bulunabilir. CK ve CK-MB troponin kullanıma girmeden önce MI'ın tanısında kullanılmaktaydı, kullanımları zamanla azaldı ancak bazı klinisyenler reinfarktüs tanısında CK-MB'yi halen tercih etmektedirler.

Total CK'nın MI tanısında spesivitesi düşüktür bu nedenle MB fraksiyonu ile düzeltilmelidir. Tanı için 2 kattan fazla artış gereklidir ancak bu kriter özellikle kas kitlesi düşük olan yaşlı hastalarda problem oluşturabilir bu nedenlerden dolayı total CK değeri MI tanısında kullanıma girmemiştir.

CK-MB uzun yıllar MI tanısında kullanılmıştır ancak troponin kullanıma girdiğinden beri kullanımı azalmıştır. CK-MB yüksekliği iskemik semptomları olan hastada iskelet kas hasarı olmadığı durumlarda nispeten spesifiktir. CK-MB kanda 4-6 saatte yükselmeye başlar 12 saat sonra düşüşe geçer, 36-48 saat sonra normale döner bu nedenle geç MI tanısında kullanılmaz ancak reinfarktüs tanısında kullanılabilir.

Miyokard hasarı için CK-MB spesifik olsa da iskelet kasında da %3 oranında CK-MB bulunabilmektedir bu nedenle spesifiteyi arttırmak için CK-MB rölatif indexi kullanılması önerilmiştir. Keffer JH ve ark.(40) yaptıkları çalışmada CK-MB indexinin %2,5'un üzerinde olmasının miyokard hasarı lehine bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir. Yine bazı çalışmalarda CK-MB'nin enzim aktivitesi yerine CK-MB kütle ölçümünün MI teşhisinde çok daha özgün ve duyarlı olduğu tespit edilmiştir (41) çünkü MI ile birlikte kas hasarının varlığı serum total CK'sını artırır bu da CK-MB düzeyini rölatif olarak azaltarak tanının atlanmasına yol açabilir.

CK-MB indexi: $(\text{CK-MB} / \text{Total CK}) * 100$

2.2.4. Miyogloblin:

Kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. MI'ın teşhisinde kanda erken yükselmesi nedeniyle troponin ve CK-MB'ye yardımcı olarak kullanılabilir. Miyogloblin 2 saat gibi bir sürede kanda yükselmeye başlar ve plazma yarı ömrü 9 dakikadır. Miyokarda sensitivitesi yüksek olmasına rağmen iskelet kası hastalıklarında, travmada arttığı için spesivitesi düşüktür ve MI tanısı koymada tek başına yeterli değildir. Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 2-4 saat içinde yükselir ve 24 saat içinde normale döner. Bu arada hsTnT'nin miyoglobinden daha erken yükseldiğini gösteren analizler mevcuttur (42,43).

2.2.5. Aspartat aminotransferaz (AST):

İlk kullanılan biyobelirteçtir, 1950'li yıllarda kullanılmıştır. Kalbe spesifik değildir ve artık günümüzde kullanılmamaktadır.

2.2.6. Laktat Dehidrogenaz (LDH):

AST ve CK-MB ile birlikte MI tanısında geçmişte kullanılmıştır. Kalp dışında iskelet kası, beyin, böbrek, pankreas, karaciğer, eritrositler olmak üzere birçok dokuda bulunan bir stoplazmik enzimdir. LDH'nin 5 İzoenzimi vardır, kalpte daha çok LDH-1 az miktarda da LDH 2 bulunmaktadır ancak her ikisinde kalbe özgül değildir. Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 6-12 saat içinde yükselir ve 6-8 gün içinde normale döner. LDH geç MI tanısında kullanılan bir belirteçti ancak yerini kanda 10 güne kadar yüksek kalabilen troponine bıraktı, artık günümüzde LDH'da kullanılmamaktadır.

2.2.7. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP):

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) miyogloblinle benzer olarak düşük molekül ağırlıklıdır ve hem kalp kasında hem de iskelet kasında bulunmaktadır ancak miyogloblinin aksine kalp kasında daha çok bulunmaktadır (44). MI'ın tanısında H-FABP'nin etkinliğini gösterme amaçlı Seino Y ve ark.(45)'nin yaptığı çalışmada göğüs ağrısı olan ve MI şüpheli 371 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup H-FABP'nin ilk iki saatteki sensitivitesi troponin ve miyogloblinle karşılaştırıldığında daha yüksek

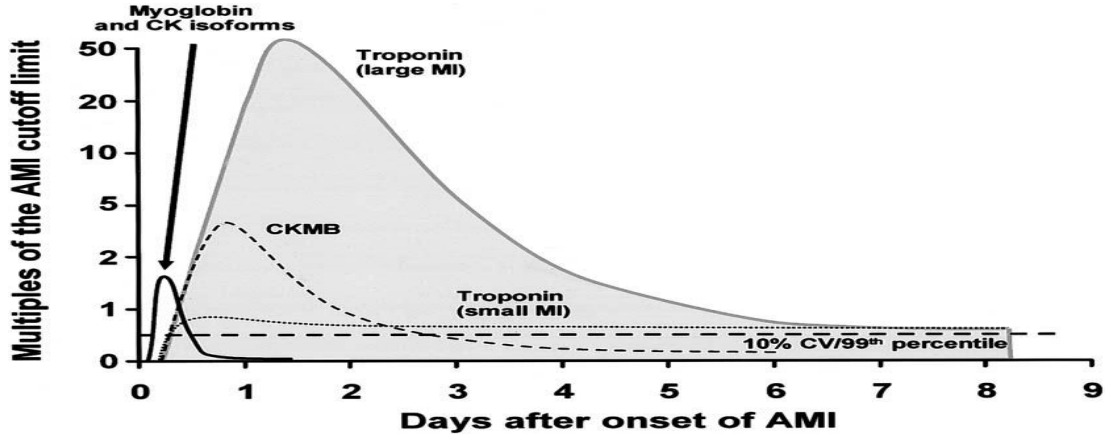
bulunmuştur. Troponinin spesivitesi ise H-FABP'tan daha yüksek tespit edilmiştir. H-FABP henüz klinik kullanım için kardiyak biyobelirteç olarak onaylanmamıştır.

2.2.8. Copeptin:

Hipofiz bezinden salgılanan nörohormonal bir peptittir. MI esnasında erken dönemde salgılanır. MI şüpheli hastaların değerlendirilmesinde araştırılmaya devam edilmektedir (46,47) ve henüz kullanımı tavsiye edilmemektedir. Göğüs ağrısı ile ilk 6 saat içinde acil servise başvuran 1967 hastanın dahil edildiği bir çalışmada troponin ve copeptin eş zamanlı ölçülmüş negatif copeptin ve negatif troponin'in hastaların %58'inde MI'ı dışladığı saptanmış ve negatif prediktif değeri %99,2 olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu çalışma ile copeptin ve troponin'in birlikte kullanımının karar verme ve hastanede kalış sürelerinde %43 oranında kısalma sağlayabileceği görüşü bildirilmiştir (48,49).

Troponin I ve Troponin T MI tanısında en özgül belirteçler olarak kabul edilmektedirler. Diğer belirteçlere göre hem sensivitesi hem de spesivitesi daha yüksektir. Miyokardiumda CK-MB'ye göre gram olarak daha büyük miktarlarda bulunur ve kardiyak hasar sırasında daha yüksek oranlarda kana geçer. CK-MB kas hasarında da yükseldiği için troponine göre spesivitesi daha düşüktür. CK-MB'nin maliyetinin düşük olması dışında bugün itibari ile troponine üstünlüğü yoktur.

Amerikada NSTEMI tanısı alan 30000 hasta üzerinde yapılan çalışmada CK-MB ve troponin karşılaştırılmış (50-52); hastaların %18'inde troponin pozitifken CK-MB negatifmiş ayrıca troponin negatif olan hastaların %10'unda ise yanlış pozitif CK-MB değerleri tespit edilmiş ve troponin daha sensitif bulunmuş. AKS'si olan 10000 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş; hastaların 1110'unda troponin pozitif ve CK-MB negatif saptanmış, 822 hastada da troponinler negatifken yanlış pozitif CK-MB değerleri elde edilmiştir.



Şekil 1 : Miyokard İnfarktüsü sonrası kardiyak belirteçler (53)

2.3. Anjina Pektoris:

Yetişkinlerde göğüs ağrısının en yaygın nedenlerinden birisi miyokardiyal iskemidir. Miyokardiyal iskemisi olan hastalarda göğüs ağrısı sık görülür ama her zaman görülmeyebilir. Hastalar nefes darlığı, bulantı, terleme, yorgunluk hissi gibi anjina eşdeğeri olarak tarif edilen semptomlarla ya da anjina eşdeğeri semptomların yokluğunda ağrısız iskemi ile ya da diğer bir ifade ile sessiz iskemi ile de gelebilirler.

Miyokardiyal iskemiye bağlı anjinayı tanımlarsak oksijen ihtiyacının var olan oksijen sunumunu aştığı durumda oluşur diyebiliriz.

Dört major faktör kalbin iş yükünü ve oksijen ihtiyacını artırır:

- I. Kalp hızı
- II. Sistolik kan basıncı
- III. Miyokardiyal kontraktilite
- IV. Miyokardiyal duvar gerilimi veya stres

Miyokardiyal iskeminin kimyasal mekanizmasından kısaca bahsedecek olursak; oksijen sunumunun azalması ile ATP azalır ve asidoz oluşur, sodyum-potasyum pompası işlev görmez, miyokardiyal membran bütünlüğü bozulur sonrasında koroner arterlerin etrafında ve kardiyak kas liflerinin içinde bulunan miyelinsiz sinir hücreleri tarafından innerve edilen mekanoreseptif ve kemosensitif reseptörlerin uyarılmasıyla serotonin, laktat, bradikinin, histamin, adenosin gibi kimyasallar salınır. Plateletlerden salınan serotonin, tromboxan A2 ve 5-hidroxytriptamin gibi maddeler ise koronerler'de stenoza ve anjinaya yol açar. Anjinadan sorumlu primer mediatörün

ise Adenozin A1 reseptörleri tarafından salınan adenozin olduğuna yönelik kanıtlar mevcuttur (54-57).

Anjinaya neden olan dermatomlar C7-T4 düzeyinden gelen sempatik liflerle uyarılırlar. Hastalar anjinayı sıklıkla göğüste, boyunda, çenede ve solda daha fazla olmak üzere kollarda yaygın bir rahatsızlık hissi gibi tarif ederler.

Anjina ile ilişkili diğer semptomlar:

Anjinaya sıklıkla başka semptomlar ve bulgularda eşlik edebilir. En yaygın olanı MI sonrası gelişen sol ventrikül yüklenmesine bağlı oluşan pulmoner konjesyon ve buna bağlı gelişen hırıltı ve nefes darlığıdır. Diğer semptomlar; bulantı, dispepsi, terleme, baş dönmesi, yorgunluk hissi olarak sayılabilir. Diyabet hastalarında sinir iletiminde yetersizlik vardır bu nedenle hastalar göğüs ağrısı olmaksızın atipik semptomlarla bize başvurabilirler. Anjina pektoris üç farklı şekilde prezente olabilir:

2.3.1. Stabil Anjina Pektoris: Stabil anjina pektoris sıklıkla bir veya daha fazla koroner arterde %75 ve üstü stenozu olan hastalarda görülmektedir. Bu kritik darlık değerine kadar miyokard bazal oksijen ihtiyacını karşılayabilirken oksijen gereksiniminin arttığı durumlarda (taşikardi, hipertansiyon, anksiyete, egzersiz) ise ihtiyacı karşılayamaz ve substernal ezilme hissi, sol kol veya çeneye yayılan tipik göğüs ağrısı meydana gelir. Ağrı sıklıkla istirahate geçildiğinde, miyokardın oksijen gereksinimini artıran durumların ortadan kalkmasıyla ya da nitrogliserin gibi vazodilatör ilaçların kullanılması ile geçer.

2.3.2. Prizmental veya Varyant Anjina Pektoris: Koroner arter spazmına bağlı olarak istirahatte gelen ağrıdır. Spazm sıklıkla aterosklerotik damarlarda görülebilirken normal koronerlerde de görülebilir. Etyolji net bilinmemekle birlikte varyant anjina kalsiyum kanal blokeri ve nitrogliserine cevap vermektedir.

2.3.3. Unstabil Anjina Pektoris (UAP): Bu hastaların koroner arterlerinde plak rüptürü, trombüs oluşumu ve lümen daralma söz konusudur. UAP; MI'a ilerleyebilir bu nedenle bu hastalar hastaneye yatmalı ve yakından takip edilmelidir.

2.3.4. Sessiz İskemi: Koroner arter hastalarının %25-45'inin günlük hayatında iskemik atakları olmakta ve bu atakların %75 ve daha fazlasında göğüs ağrısı görülmemekte, sessiz iskemik epizotların çoğu ayaktan izlenen EKG'de minimal ya da hiç fiziksel zorlanma olmaksızın görülmektedir (58-61). Diyabetli hastalar, yaşlı

hastalar, MI geçiren ya da cerrahi revaskülarizasyon geçiren hastalar sessiz iskemik epizotlar açısından özellikle hassastırlar (62).

Sessiz iskeminin nesnel kanıtları çeşitli şekillerde tanımlanabilir;

- Koşu bandında ya da ayaktan izleme sırasında iskemi ile uyumlu ST-T segment değişikliği izlenmesi.
- Miyokard perfüzyon sintigrafisinde geri dönüşümlü miyokard perfüzyon defektleri görülmesi.
- Egzersiz veya dobutamin infüzyonu sırasında yapılan ekokardiyografide geri dönüşümlü duvar hareket kusurunun gösterilmesi.

2.3.5. Atipik Göğüs Ağrısı:

İskemik olmayan göğüs ağrısının tipik özelliklerinin tespiti için 2 farklı çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir (63,64):

- Solunum hareketleri ve öksürükle olan keskin tariflenen plöretik ağrı
- Karnın orta ya da alt kısmına yerleşmiş lokal ağrı
- Tek parmakta lokalize ağrı
- Hareket ya da palpasyonla ortaya çıkan ağrı
- Günlerce süren devamlı ağrı
- Birkaç saniye sürüp geçen kısa süreli ağrı
- Alt ekstremiteye yayılan ağrı

Özellikle diyabetik hastalar olmak üzere bazı AKS hastaları göğüs ağrısını atipik tarifleyebilirler. Akut iskemi tespit edilen hastaların dahil edildiği bir çalışmada hastaların %13'ü plöretik tipte, %22'sinin ise keskin bıçak saplanır tarzda ağrı tarif ettikleri saptanmıştır (65). Tipik göğüs ağrısı olan hastalar her zaman kardiyak olmayıp hayatı tehdit edici aort diseksiyonu, pulmoner emboli, peptik ülser perforasyonu, pnömotorax ve özefagus rüptürü gibi ciddi durumlarında belirtisi olabilmektedir. Tanı değiştiğinde tedavi'de önemli bir şekilde değişmektedir.

2.4. Ateroskleroz:

Ateroskleroz koroner, serebral ve periferik arter hastalığına neden olan patolojik bir süreçtir. Çoğunlukla orta çaplı elastik arterler olmak üzere her boyuttaki damarları

etkileyen sistemik bir hastalıktır. Aterosklerozun patofizyolojisinin bilinmesi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artan, dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden olan KAH ve iskemik serebrovasküler olaylar gibi önemli hastalıkların tanınmasına yardımcı olacaktır. Ateroskleroz yunanca da sertleşme anlamına gelmekte olup damar duvarının endotel hasarına karşı makrofajlar ve T lenfosit ile oluşturduğu inflamatuvar yanıtı bağlı oluşan kronik inflamasyon olarak tanımlayabiliriz. Endotel hücrelerinden kısaca bahsedecek olursak; damar duvarının ana hücreleridir ve bu hücreler yan yana dizilerek tek katlı, seçici geçirgen olan ve damar yatağını döşeyen endotel olarak isimlendirilen bir tabaka oluştururlar. Damar endoteli normal damar homeostazı için trombojenik olmayan bir kan doku bariyeri sağlar ve damar direncini ayarlar. Hemodinamik stres, lipid metabolitleri, sitokinler, bakteriyel ürünler gibi birçok etken endotel hücrelerinin ayrışmasına, yapısının bozulmasına ve sonuç olarak aterosklerozun inflamasyonla birlikte iki ana parçasından biri olan endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Ateroskleroz endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun bir arada olduğu ilerleyici bir hastalıktır. Endotel disfonksiyonu; lökositlerin adezyonuna, damar duvarında lipoprotein birikimine, monositlerin endotele yapışmasına ve sonrasında köpük hücrelerinin oluşmasına neden olur. Bozuk endotelial tabakaya yapışan plateletler ise, mediyatörlerin salınımına ve tromboz oluşumuna sonrasında ise hem ekstraselüler hem de intraselüler lipid birikimine yol açarak ateroskleroza zemin hazırlar. Ateroskleroz aterosklerotik plaklar olarak adlandırılan ve damar lümenine doğru uzanan intimal lezyonlarla karakterize yapılardır. Plak ise kolesterol ve kolesterol esterlerinden oluşan bir çekirdek ve onu saran sert fibröz, lümene doğru çıkıntı yapan bir yapı olarak tanımlanabilir. Plaklar damar lümenini tıkayarak kan akımını engelleyebildikleri gibi rüptüre olarak akut trombotik olaylara da neden olabilmektedirler. Ateroskleroz patolojisinin açıklanmasında endotel disfonksiyonunun yanı sıra inflamasyon'da merkezi rol oynamaktadır. Ateroskleroz oluşumunda inflamatuvar sürecin rolünün önemi ilk kez 1966 yılında Constantinides'in plak histolojisi çalışmalarında ortaya konulmuştur (66). Günümüzde ateroskleroz ile ilgili yapılan çalışmalar göstermektedirki aterosklerozun damar duvarında lipid birikiminden ibaret olduğu görüşü artık yerini inflamatuvar bir sürece sekonder olduğu görüşüne bırakmıştır (67). Aterosklerozun

patogenezinde inflamasyonun rolünü gösteren belkide en önemli kanıt serum CRP, sitokinler, lökositler, toll-like reseptör-4, pregnancy ile ilişkili plazma proteini gibi inflamasyon belirteçlerinin aterosklerozda artış ya da azalışının çalışmalarla ortaya konulmuş olmasıdır (68-73).

İnflamatuvar uyarı olmadığında lökositler ve plateletler endotel ile reaksiyona girmezler ancak inflamasyon sırasında lökositler önce inflamasyonun olduğu yerdeki komşu post kapiller endotel boyunca yuvarlanıp endotele yapışır ve sonrasında endotele yapışan lökositler diapedezis ile endotel hücreleri arasından ekstravasküler dokuya oradan da inflamasyon bölgesine ilerlerler. Plateletler ise endotel hasarı sonrası açığa çıkan subendotele yapışarak trombüs oluşumuna neden olurlar.

İnflamasyon ve kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya gelmesi vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki denge ile sürdürülen vasküler hemostazın bozulmasına neden olur bu durum da damarları ateroskleroz oluşumuna karşı uygun hale getirir. Vasküler tonusun ayarlanmasından primer sorumlu mediatör olan nitrik oksid endotel kaynaklı en önemli vazodilatatördür. Ayrıca nitrik oksidin vazodilatasyon etkisinin yanı sıra inflamasyon ve tromboza karşı koruyuculuk, platelet agregasyonunu sınırlamak gibi görevleri de mevcuttur (74-76). Sonuç olarak inflamasyon ve endotel disfonksiyonu sonrası oluşan ateroskleroza bağlı olarak koroner arterlerde vazodilatasyon bozulur, paradoksal vazokonstriksiyon oluşur ve miyokardiyal iskemi meydana gelir.

2.4.1. Aterosklerozun Histolojisi:

Aterosklerozun oluşum basamakları;

- Endotel hasarı
- Yağlı çizgilerin gelişmesi
- Fibröz lezyon oluşumu
- İlerlemiş lezyon oluşumu (Aterosklerotik plak)

Endotel Hasarı:

Endotelial hasar; hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıklarla ilişkili olarak endotel bağımlı vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengenin bozulması ile başlamaktadır (78). Endotelin hem madde alışveriş özelliğinin hem de koagülasyon ve antikoagülasyon dengesinin bozulması ayrıca hasara uğramış endotelin vazokonstriksiyonuna, düz kas hücrelerinde proliferasyona, trombosit agregasyonuna neden olan birçok madde salgılaması endotel hasarının artarak devam etmesine ve sonuç olarakta ateroskleroza zemin hazırlamaktadır.

Yağlı Çizgilerin Oluşması:

Yağlı çizgilenme aterosklozun histolojik olarak gelişen ilk basamağıdır. Monositlerin ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'in hasarlı endotele yapışması sonrasında T hücrelerinin salgıladığı sitokin monositlerin makrofajlara dönüşmesine neden olur. Makrofajların lipidleri içine almasıyla lipid yüklü makrofajlar (köpük hücreleri) oluşur. Lipid yüklü makrofajlar ve ekstraselüler matrix birikimi sonrasında intimal kalınlaşma meydana gelir. Hematopoetik kök hücrelerden kaynaklanan düz kas hücreleri intimaya göç eder ve bu döngü tekrarladıkça düz kas hücreleri intimada birikmeye başlar sonrasında hem intraselüler hem de ekstraselüler lipidlerin birikmesiyle erken yağ çizgileri oluşur. Bu süreç tamamen inflamatuardır ayrıca çocukluktan itibaren başlar ve yaş ilerledikçe gelişerek devam eder (78). Yağlı çizgilenmeler damar lümeni içinde çöküntüye neden olmazlar bu yüzden de darlık oluşturmazlar sonuçta kan akımında herhangi bir engelleme yapmazlar ve klinik olarak genellikle sessizdirler. Yağlı çizgiler plağa dönüşebilir ancak tümü için bu geçerli değildir.

Fibröz Lezyon Oluşumu:

İnflamasyonun devam etmesi ile tamamen kollajenden ya da zengin düz kas hücrelerinden oluşan etrafı hücresiz fibröz kapak ile çevrilmiş ve içerisinde lipid çekirdekleri bulunan plaklar oluşur. Virmani ve ark. (79) plak rüptürünü fibröz kapsülün devamlılığının bozulması olarak tanımlamışlardır.

İlerlemiş lezyon oluşumu (Aterosklerotik plak):

Aterosklerotik plak oluşumunda öncelikle T lenfosit ve makrofajlar intimada birikir sonrasında ise düz kas hücrelerinin proliferasyonu gelişir buna sekonder kollajen, proteoglikan ve elastik lifler içeren bağ dokusu oluşur. İnflamasyonun devam etmesi aterosklerozdaki kritik nokta olan bağ dokusunda ve hücre içinde lipid birikmesi ile intimal kalınlaşma olaylarının gerçekleşmesini sağlar. Hücre içinde ve hücre dışında lipid birikiminin devam etmesi aterom adı verilen yapının oluşmasına neden olmakta, düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile daha da sağlamlaşarak fibroaterom adı verilen yapıya dönüşmektedir. Fibroaterom daha sonra kalsifiye de olabilmektedir. Damar duvarında plak oluşumu tamamlandıktan sonra koroner arterler bu oluşuma remodeling ile yanıt verirler (80). Önce pozitif remodeling ile lümen daralma olmadan damar duvarında dışa doğru kalınlaşmalar meydana gelir ardından tekrarlayan aşınmalar ve iyileşmeler skar dokusu oluşumuna sonrasında ise damar lümeninde daralmaya neden olur ki bu duruma da negatif remodeling adı verilir (81). Vasküler yapı pozitif remodeling ile koroner arter hastalığının başlangıç döneminde plak birikimine karşı lümen kaybını azaltarak darlık oluşumunu engellemeyi amaçlar. Arteriyel remodeling sürecinde plak oluşumu ve gelişimi sırasında klinik semptomlar değişkenlik gösterir (80). Pozitif remodeling sırasında plaklar instabil ve komplekstir bu nedenle hastaların kliniği instabil anjina şeklinde kendini gösterir. Negatif remodeling ise obstruktif plak ile ilişkilidir ve hastaların kliniği stabil anjina şeklinde kendini göstermektedir (82).

2.4.2. Aterosklerozun Patogenezi:

Aterosklerozun patogenezinde daha öncede bahsettiğimiz gibi başta endotelial disfonksiyon ve inflamasyon olmak üzere, lipid bozuklukları, immünolojik faktörler gibi birçok faktör rol oynar. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki aterosklerozun temelini inflamasyon oluşturmaktadır ve risk faktörleri bu inflamasyonu hızlandırarak ateroskleroza katkı sağlamaktadır (83). Klinik süreç başlangıçta sadece intimal kalınlaşma ve hasar sonucunda oluşan asemptomatik olan endotelial disfonksiyondan fibröz plağın neden olduğu lümen daralmasına bağlı stabil anjina pektoris ve lezyonun komplike olmasına bağlı AKS'ye kadar değişmektedir.

Ateroskleroz oluşumunda öncelikle damar duvarı ve kan elemanları arasındaki etkileşim bozulur sonrasında ise endotelial hasar meydana gelir. Endotelial hasar sonrası endotel kaynaklı en önemli vazodilatatör olan ve vasküler tonusun sağlanmasında primer sorumlu olan nitrik oksidin üretiminde bozulma meydana gelir. Nitrik oksid ile birlikte vasküler gevşeme ve kasılmada etkili olan endotelin-1 (ET-1), anjiotensin gibi faktörlerin de dengesi bozulmaktadır. Anjiotensin 2 düz kas hücrelerinde proliferasyona ve ekstraselüler matrix artışına neden olmaktadır. Anjiotensin 2'nin özellikle dislipidemi ile birlikte olduğu durumlarda aterosklerozun gelişimine katkıda bulunduğu Daugherty A ve ark. (84) tarafından yapılmış çalışmada gösterilmiştir. Endotelin-1 ise vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunda ve anjiotensin gibi düz kas hücrelerinin proliferasyonunda rol oynamaktadır. Endotelin-1 LDL'nin oksidasyonunu artırır ve güçlü bir vazokonstriktif etki gösterir (85). Sonuç olarak endotel-1 için aterosklerozun tüm aşamalarını etkilemektedir diyebiliriz (86,87).

Aterosklerozun tetikleyicisi olan endotel disfonksiyonuna dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara gibi birçok risk faktörü neden olmaktadır. Dislipidemi; ateroskleroz gelişiminde önemli yere sahiptir. Yapılmış hayvan deneylerinde yüksek kolesterolü diyetin aterosklerozu artırdığı gösterilmiştir. Hipertansiyon; özellikle koroner ve serebral vasküler sistemde olmak üzere ateroskleroz oluşumunda önemli risk faktörleri arasındadır. Artmış arteriyel tansiyon onarım mekanizmalarının bozulmasına neden olur ve anevrizma gelişimine zemin hazırlar (88). Diyabet kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörleri arasındadır. Yapılan çalışmalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (89). Sigarada aterosklerozu kolaylaştırıcı faktörler arasında önemli yere sahiptir. Sigara aterosklerozun başlangıç safhası olan endotel disfonksiyonundan aterosklerozun komplikasyonlarına kadar gelişen tüm süreci etkiler (90). Sigara bu etkisini; nitrik oksid metabolizmasını etkileyip vazodilatasyonu bozarak (91,92), İnflamasyon hücrelerini artırıp aterosklerozu hızlandırarak (93,94), fibrinojen düzeyini artırıp fibrinolizisi azaltarak ve LDL'nin oksidatif metabolizmasını artırarak gerçekleştirmektedir (95,96). Aterosklerozda Clamidy pnömonia, Cytomegalovirüs,

Helicobakter pylori gibi mikroorganizmaların neden olduğu kronik enfeksiyonlar da neden olabilmektedir (97-99).

2.4.3. Ateroskleroz ve Hematolojik Parametreler:

KAH'da aterosklerozun, aterosklerozda da inflamasyonun rolünün çok büyük olduğu artık bilinmektedir. KAH'ın inflamatuvar seyrinde platelet ve beyaz kan hücrelerinin rolü yapılmış birçok çalışma ile gösterilmiştir. Aterosklerozun tüm aşamalarındaki immünolojik yanıtı lenfositlerin yönettiği, yüksek platelet düzeylerinin trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu arttırdığı buna bağlı olarak inflamatuvar mediatörlerin salındığı (100,101), beyaz kan hücreleri ve alt tiplerinin kardiyovasküler olaylarda inflamatuvar belirteç oldukları (102,103), yüksek nötrofil değerlerinin koroner arterlerde ateroskleroz ile ilişkili olduğu (104), düşük lenfosit düzeylerinin kardiyovasküler olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu (105,106), beyaz kan hücreleri, Nötrofil, MPV, NLR, PLR gibi hematolojik parametrelerin STEMI'de prognostik değeri olduğu bilinmektedir (107-111). Zellweger ve ark. (112) inflamasyonun supraventriküler taşikardilerin oluşmasını kolaylaştırdığını bildirmişlerdir. Taşikardinin ise bilindiği üzere kalbin oksijen ihtiyacını artırarak altta yatan KAH'ı semptomatik hale getirebildiği ve hatta AKS'ye neden olabildiği bilinmektedir.

Plateletler'de beyaz kan hücreleri gibi aterosklerozun patogenezinde önemli role sahiptir. Plateletler hem plak oluşumundan hem de kararsız plağın rüptürü sonucu fibrin oluşumundan sorumludur (70). Plateletler ve vasküler olaylar arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da giderek artmaktadır (113-115). KAH ile yüksek duyarlılık c-reaktif protein (hsCRP), interlökin-6, lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 gibi inflamatuvar belirteçlerin ilişkili olduğu gösterilmiştir (116-118).

İnflamatuvar hücrelerin aterosklerozla ilişkili olduğu bilinmektedir günümüzde PLR, NLR gibi parametrelerin kardiyak belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı, kardiyovasküler hastalıkların komplikasyonlarıyla, yapılan girişimsel işlemlerin sonuçlarıyla hatta kardiyovasküler cerrahinin sonuçları ile ilişkili olup olmadığı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Duffy BK ve ark.(119) ile Tamhane UU ve ark.(120) NLR'nin kardiyak mortalite ve kardiyovasküler risk açısından yeni bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. PLR'de NLR gibi yeni bir

prognostik faktör olarak kabul edilmekte, artmış PLR'nin inflamasyon ve aterosklerozla ilişkili olduğu, koroner aterosklerozu öngörmede tek başına trombosit ya da lenfosit oranla daha anlamlı bilgiler verdiği ayrıca PLR'nin STEMI hastalarının tekrar MI geçirme olasılığı, kalp yetmezliği, iskemik serebrovasküler olaylar, ciddi aritmi gibi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (121). MPV ise trombosit aktivasyonunun göstergesidir ve Unstabil anjina pektoris (UAP), MI gibi akut kardiyak olaylarda artmaktadır (122,123).

2.4.4. Prematür Ateroskleroz:

KAH primer olarak orta ve ileri yaş kişilerde görülmesine rağmen genç erkek ve kadınlarda da görülebilmektedir. Literatür KAH ve MI'da prematür tanımı için 45 yaş değerini sınır olarak kullanmaktadır.

Damarlarda aterosklerotik yağlanma çocuklukta başlamakta ve lezyonlar yaş ile birlikte artarak devam etmektedir (78,124). Kaza, intihar ya da cinayet nedeniyle ölen 750 genç hastanın yapılmış otopsi çalışmasında; 15-19 yaş erkek ve kadınların % 2'sinde koroner ateroskleroz tespit edilmiş, 15-34 yaş erkek ve kadınların % 8-20'sinde ileri derecede lezyon tespit edilmiş, % 8-19'unda ise sol anterior desenden arterde % 40'dan fazla darlık tespit edilmiştir (78). İntrakoroner ultrason ile yapılan bir başka çalışmada genç hastaların %16,6'sında intimal kalınlaşma tespit edilmiştir (125). MI görülme sıklığı gençlerde daha sessiz ilerlediğinden verilerde sınırlıdır. Framingham kalp çalışmasında 10 yıllık MI insidansı 30-34 yaş arası erkeklerde % 1,29, 35-44 yaş arası kadınlarda ise % 0,52 olarak bulunmuştur (126). Başka bir çalışmada ise 40 yaş altı MI insidansı erkek ve kadınlarda % 4-10 olarak tespit edilmiştir (127-129).

Genç hastalar yaşlı hastalara göre hem daha farklı bir prognoz hem de daha farklı bir risk faktörü profili çizmektedir. 18-39 yaş arası 11016 hastanın ve 40-59 yaş arası 8955 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 20 yıl boyunca hastalar risk faktörleri ve koroner arter hastalığı gelişimi açısından takip edilmiş; hastaların geleneksel risk faktörleri ile ilişkili olarak rölatif risk faktörleri genç ve yaşlı grup arasında karşılaştırıldığında birbirleri ile benzer bulunmuştur (130). Çalışma sonucunda elde edilen bulgular şöyledir;

- Yaş-rölatif risk; 6 yılda % 1,63 artış saptandı.

- Serum kolesterol-rölatif risk; her 40mg/dL (1,04mmol/L) için % 1,92 artış saptandı.
- Sistolik kan basıncı-rölatif risk; her 20 mmhg artış için %1,32 artış saptandı.
- Sigara-rölatif risk; her 10 sigara/gün için % 1,36 artış saptandı.

Genç hastaların risk faktörleri açısından birçok çalışma yapılmıştır. Sigara genç hastalarda en sık ve en değiştirilebilir risk faktörü olarak saptanmış olup, MI geçiren 45 yaş altı genç hastaların % 65-92'sinde, 45 yaş üstü hastaların ise % 24-56'sında sigara öyküsü mevcuttur (53,131-136). 1998-2010 yılları arasında STEMI nedeniyle koroner anjiyografi işlemi yapılan 6892 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; 18-24 yaş aralığında sigara ile ilişkili STEMI oranı % 78,02 iken yaş arttıkça sigara ile ilişkili STEMI oranı %23,72'ye gerilemiştir (137). Aile öyküsü de genç hastalar için önemli risk faktörleri arasındadır. Genç hastalarda aile öyküsü ile KAH ilişkisi % 41 iken, orta yaşlı ve yaşlı hastalarda % 12-28 olarak saptanmıştır (132). 823 hastanın dahil edildiği bir çalışmada genç hastalarla aile öyküsü arasında % 64 gibi yüksek bir ilişki tespit edilmiştir. Erken yaşlarda KAH genetik faktörlerle de ilişkili olabilir. 398 ailenin dahil edildiği bir çalışmada 62 vasküler gen incelenmiş, trombospondin geninin birkaç sessiz varyantları MI ve KAH ile ilişkili bulunmuştur (138). Hiperlipidemi açısından genç ve yaşlı hastalar karşılaştırıldığında genç hastalar daha düşük HDL ve daha yüksek trigliserit düzeylerine sahiptirler (53). MI geçiren genç hastalarda en sık görülen lipit anormalliği ise trigliserit yüksekliğidir (139). Gençlerde KAH'a belirgin bir diyabet hastalığından çok bozulmuş glukoz toleransı ve artmış insülin direnci daha çok eşlik etmektedir. 45 yaş altı MI geçiren ve diyabeti olmayan 108 hastanın dahil edildiği çalışmada, hastaların % 65'inde azalmış glukoz toleransı ve artmış insülin direnci saptanmıştır (139). Bu çalışmanın sonucu koroner arter hastalığı için belirgin bir diyabet hastalığı olmasa bile bozulmuş glikoz toleransının da bir risk oluşturduğunu düşündürmektedir. Obezite genç hastalarda özellikle erkeklerde KAH için bir risk faktörüdür. Kardiyak olmayan nedenlerden dolayı ölen 15-34 yaş aralığında 3000 kişinin dahil edildiği ve otopsi raporlarının incelendiği bir çalışmada; erkek hastalarda, artmış vücut kitle indexi; sol ön desenden ve sağ koroner arterde aterosklerotik lezyon ve yağ çizgilenmeleri ile ilişkili bulunmuş ancak kadınlarda benzer bulgulara rastlanılmamıştır (140). Obez

koroner arter hastalarının sadece %15'inde obezite ile ilişkili risk faktörleri (lipit anormallikleri, hipertansiyon, glukoz intoleransı) mevcuttur. Obezite ile ilgili yapılan framingham çalışmasında; obezitenin orta yaş erkeklerde koroner arter hastalığının %23'ünden, kadınlarda ise %15'inden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (141). MI geçiren genç hastalarda diğer nedenler ise;

- Patent foramen ovale'si olan genç hastalarda paradoksal emboli (142,143)
- Oral kontraseptif (144)
- Esrar (145)
- Faktör V Leiden mutasyonu (146)
- Psikososyal nedenler (147)
- Kadınlarda menstrial siklusun özellikle foliküler evresinde düşük östrojen düzeylerine bağlı olarak görülebilir (148,149).

Genç KAH'nın klinik prezentasyonu da risk faktörlerinde olduğu gibi yaşlı hastalara göre farklılıklar göstermektedir. Genç hastalarda görülen en sık akut koroner olay STEMI'dir. Genç hastaların yaşlı hastalara göre anjina süreleri de daha kısadır (128). Koroner anjiyografi işlemi yapılan 40 yaş altı 85 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların sadece %14'ünde KAH'nın ilk belirtisi anjina iken, %69'unda ise ilk belirti direk MI olarak saptanmıştır (150). Genç hastaların anjiyografi sonrası uzun dönem sonuçları da oldukça iyidir. 40 yaş altı primer perkutan koroner girişim yapılan 140 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada başarı oranı %93, restenoz oranı ise %28 olarak bulunmuştur (151).

2.5. İnflamasyon:

İnflamasyon; inflamatuvar bir uyaran sonucu plazma hücrelerinden salınan kimyasal mediyatörlerle ortaya çıkan vasküler ve hücre sel cevaba neden olan olaylar dizisidir. İnflamasyon ve tamir mekanizmaları birbirleriyle iç içe geçmiş gibidir. Bir taraftan hücre zedelenmesini başlatan etken yok edilmeye çalışılırken diğer yandan hasar gören dokunun tamir çalışmaları devam etmektedir. Bazen inflamasyona organizmanın oluşturduğu tepki gereğinden fazla olabilmektedir bunun sonucunda oluşan aşırı duyarlılık ve aşırı inflamasyon organlarda fonksiyon bozukluklarına hatta organ yetmezliklerine dahi neden olabilmektedir. Sonuç olarak tanımı toplarsak inflamasyon; etkene ve hasar gören dokuya vücudun oluşturduğu

koruyucu cevaptır diyebiliriz dipnot olarak da bu cevap bazen aşırı olduğunda sağlam dokularda da hasara neden olabilmektedir diye ekleyebiliriz.

İnflamasyon akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Akut inflamasyon kısa sürelidir ve nötrofiller başrolde. Akut inflamasyon; enfeksiyon, travma, iskemi, yabancı cisimler, immün reaksiyonlar olmak üzere birçok uyaran tarafından tetiklenebilmektedir. Kronik inflamasyon ise iltihap, doku zedelenmesi ve iyileşme süreçlerinin bir arada görüldüğü; lenfositler, makrofajlar ve plazma hücrelerinin başrolde olduğu; damarlarda proliferasyon, fibrozis ve skarlaşmanın görüldüğü uzun süreli olaylar dizisidir. Toparlarsak akut inflamasyonda ya etken ortadan kaldırılıp doku onarılır ya da devam eden hasar kronik inflamasyona neden olur diyebiliriz. İnflamasyon organizmanın verdiği yanıtın mekanizmasına göre ise vasküler ve hücrel olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Vasküler yanıtı değinecek olursak; vazodilatasyon ve buna bağlı artmış kan akımı ile başlar sonrasında artan hidrostatik basıncın neden olduğu permeabilite artışı bunun devamında ekstraselüler sıvıya proteinden zengin sıvı geçişi olması ile devam ederek intravasküler osmotik basıncın azalması, intersitisyel osmotik basıncın artması ve intersitisyel ödem oluşması ile son bulmaktadır. İnflamasyona hücrel yanıt ise lökositlerin marjinalizasyonu, endotele adezyonu ve lökositlerin damar duvarı boyunca yuvarlanması ile başlar sonrasında endotele sıkı bir şekilde adezyon olur, endotel hücreleri arasında transmigrasyon gerçekleşir ardından fagositoz ve intravasküler yıkım meydana gelir. Son olarak lökositlerin ürettikleri mediatörlerin ekstraselüler sıvıya salınması ile hücrel cevap da son bulmuş olur. Tüm bu İnflamatuvar olaylardan birçok molekül sorumlu tutulmaktadır. Bunlar arasında en bilinenleri; vazoaaktif aminler, araşidonik asid metabolitleri, trombosit aktive edici faktör (PAF), sitokinler, kemokinler, monosit kemotaktik protein (MCP), interselüler adezyon molekülü (ICAM-1), makrofaj ve granülosit- makrofaj koloni stimüle edici faktör, soluble CD40 ligand, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-18 ve tümör nekrozis faktör alfa sayılabilir.

2.6. Hematolojik Parametreler:

20. yüzyılın ilk yarısında çalışılmaya başlanan tam kan sayımı en sık bakılan kan parametresidir.

Rutin bakılan hematolojik parametrelere gözatacak olursak;

Total lökosit sayısı (WBC): Kandaki mikrol başına düşen beyaz küre sayısını gösterir. İnflamatuar durumlarda kanda artar. Aşırı yükseklikleri ya da düşüklükleri kemik iliği patolojilerinin göstergesi olabilir.

Eritrosit sayısı (RBC): Kandaki mikrol başına düşen eritrosit sayısını göstermektedir. RBC'nin artışı; polisitemi'de (neoplastik veya reaktif) veya globülin sentez bozukluklarında görülmekte olup, azalması ise anemi göstergesidir.

Hemoglobin (HGB): Kandaki hemoglobinin gr/dL olarak konsantrasyonudur. Polisitemi'de (neoplastik veya reaktif) veya dehidratasyon'da artarken anemi'de azalmaktadır.

Trombosit: Kandaki mikrol başına düşen trombosit sayısını gösterir. Artışı reaktif ya da neoplastik durumlarda görülürken, azalması ise trombosit yıkımının göstergesi olup, sekestrasyon ya da inefektif trombopoezde görülmektedir.

Hematokrit (HTC): Eritrositlerin kanda işgal ettikleri hacmin yüzde olarak ifadesidir.

Ortalama eritrosit hacmi (MCV): Ortalama eritrosit hacmini göstermekte olup anemi çeşitlerine göre azalmış, artmış ya da normal olabilir.

Ortalama eritrosit hacmi(MCV [fL]): $10 \times \text{hematokrit}(\text{yüzde}) + \text{RBC}(\text{milyon/mikroL})$

Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH): Eritrosit içerisindeki ortalama hemoglobin miktarını göstermekte olup demir eksikliği ve globülin sentez bozukluklarında kanda düşük ölçülmektedir.

Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH [pg]): $\text{Hgb}(\text{g/dL}) \times 10 + \text{RBC}(\text{milyon/mikroL})$

Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC): Eritrosit içerisindeki ortalama hemoglobin konsantrasyonunun yüzde olarak ifadesi olup anemi çeşitlerinde yüksek ya da düşük olabilir. Çok düşük değerler demir eksikliği anemisininin, çok yüksek değerler ise sferositozun göstergesidir.

Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu(MCHC[g/dL]): $\text{HGB}(\text{g/dL}) \times 100 + \text{HCT}$

Eritrosit dağılım genişliği (RDW): Eritrositlerin büyüklüğüne göre dağılım genişliğini gösterir. Kliniklerde demir eksikliği anemisinin erken dönemi ile talasemi taşıyıcılığının ayırt edilmesinde kullanılmaktadır.

Ortalama trombosit hacmi (MPV): Ortalama trombosit hacmini gösterir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafınca yürütüldü. Araştırma için üniversitemiz etik kurulu üye yetersizliği nedeniyle toplanamadığından gerekli izinler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan B.30.2.ODM.0.20.08/493 sayılı OMÜ KAEK 2016 karar no ile alındı.

3.1. Hasta Seçimi:

Çalışmamızda 01.01.2011- 01.10.2016 tarihleri arasında göğüs ağrısı ile acil servise başvurup koroner anjiyografi işlemine alınan 45 yaş ve altı 450 hastanın retrospektif olarak taranarak kan tetkikleri ve anjiyografi sonuçları değerlendirildi. Hematolojik parametreler yaşlılıktan etkilendiğinden çalışmamıza genç hastaları dahil ettik. Kanitz ve ark.(152) 3738 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada yaşlılığın tek başına inflamasyon parametrelerinde artışa yol açtığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda 45 yaş ve altını genç kabul etmemizin nedeni ise literatürde prematür ateroskleroz açısından yaş sınırı 45 olarak belirtilmiştir. Hematolojik parametreleri etkileyebilecek nedenlere sahip 234 hastayı çalışmamızdan çıkardık (şekil 2). Geriye kalan 216 hastayı üç grup altında sınıflandırarak hematolojik parametrelerini (WBC, lenfosit, nötrofil, platelet, monosit, hemoglobin, hematokrit, PLR, NLR) karşılaştırdık.

1.grubu acil servise başvurusunda alınan ilk kan tetkikinde kardiyak belirteçleri negatif gelen ve eş zamanlı bakılan hematolojik parametreleri kaydedilen MI hastaları oluşturdu. 1.grupta 52 erkek ve 3 kadından oluşan, yaş ortalaması $42,07 \pm 3,2$ olan 55 hasta bulunmaktadır.

2.grubu acil servise başvurusunda alınan ilk kan tetkikinde kardiyak belirteçleri pozitif gelen ve eş zamanlı bakılan hematolojik parametreleri kaydedilen MI hastaları oluşturdu. 2.grupta 66 erkek ve 3 kadından oluşan, yaş ortalaması $42,26 \pm 3,17$ olan 69 hasta bulunmaktadır.

3.grubu (kontrol grubu) ise kardiyak belirteçleri negatif olan, yapılan anjiyografi işleminde koroner arterleri normal çıkan ve anjiyografi sonrasında kardiyak ya da kardiyak olmayan başka hastalık tanısı da olmayan sağlıklı kişiler oluşturdu. 3.grupta 56 erkek ve 36 kadından oluşan, yaş ortalaması $39,75 \pm 4,72$ olan 92 hasta bulunmaktadır.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru sırasındaki kardiyak belirteçleri (kardiyak troponin T, CK-MB) ve hematolojik parametreleri kaydedildi. Troponin T değerleri COBAS E 601 hormon cihazı ile çalışıldı. WBC, nötrofil, hemoglobin, hematokrit, platelet, lenfosit, eozonofil, ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerleri ise Sysmex X N 1000 cihazı ile çalışıldı. PLR ve NLR değerleri ise manuel olarak hesaplanarak elde edildi.

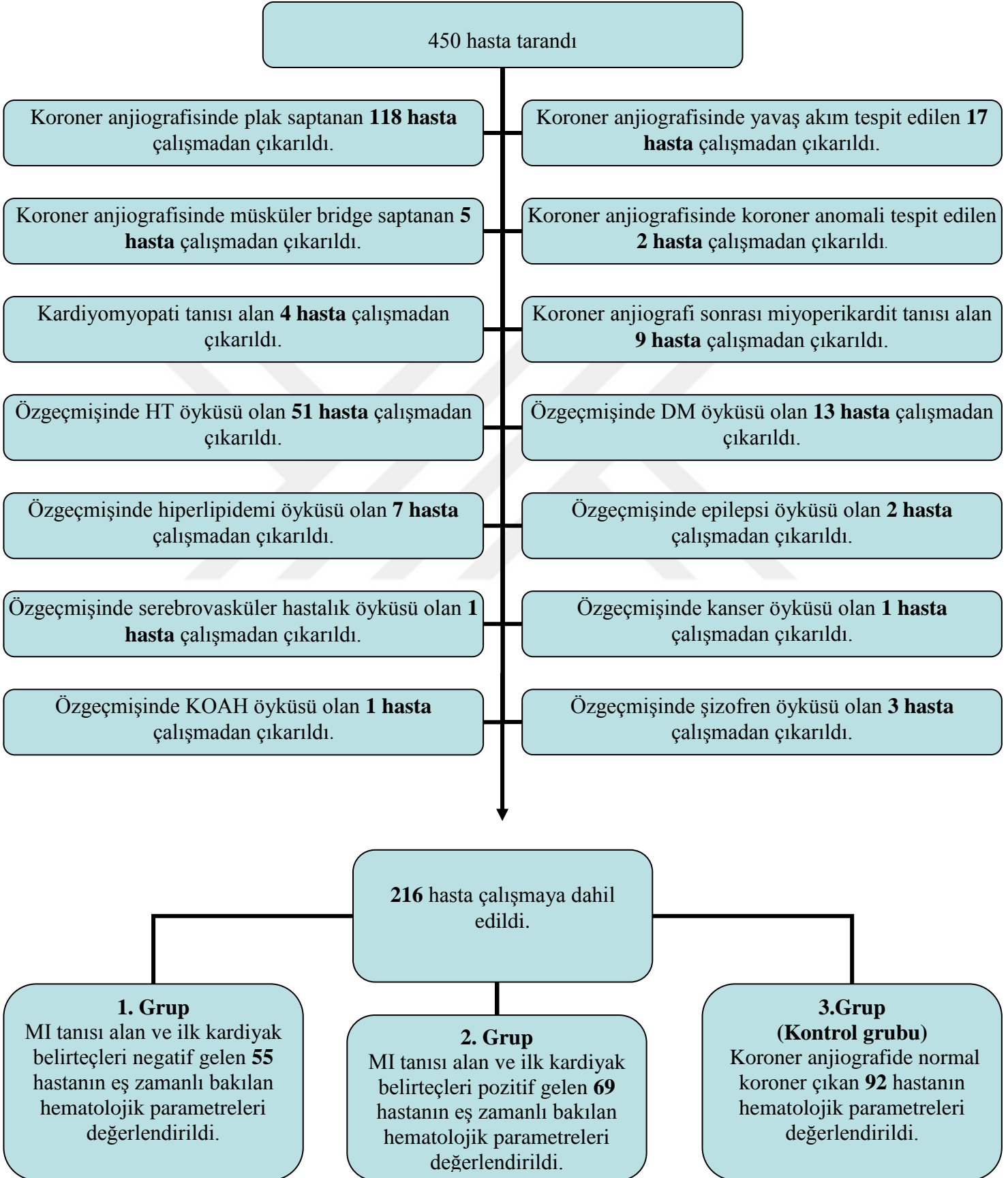
3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Göğüs ağrısı ile acil servise başvurup koroner anjiyografi işlemine alınan 45 yaş ve altı hastalar

3.3. Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 45 yaş üstü hastalar
- Bilinen herhangi bir hastalık öyküsü olan hastalar
- Bilinen herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olan hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Yakın zamanda travma öyküsü olan hastalar
- Yakın zamanda geçirilmiş cerrahi öyküsü olan hastalar
- Geçirilmiş koroner anjiyografi ve/veya koroner bypass öyküsü olan hastalar
- Yapılan koroner anjiyografide plak, bridge, yavaş akım, koroner anomali saptanan hastalar
- Yapılan koroner anjiyografi sonrasında kardiyomyopati, miyokardit, perikardit tanısı alan hastalar
- Yapılan koroner anjiyografi sonrası kardiyak olmayan başka hastalık tanısı alan hastalar

Şekil 2: Hasta akış şeması



4. İSTATİSTİK

Çalışmada nicel değişkenler ortalama, standart sapma ile nitel değişkenler frekans ve yüzde kullanılarak sunulmuştur. Nicel değişkenlerin gruplara göre ortalamaları arasındaki farklılıkları varsayımların sağlandığı durumda iki grup olduğunda İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve tek yönlü varyans analizi ile aranmıştır. Anlamlı tek yönlü varyans analizi sonrası çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi kullanılmıştır. Nitel değişkenleri için çapraz tablolar oluşturularak ilgili değişkenler arasındaki ilişkiler için Ki-kare testleri kullanılmıştır. P değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak önemli kabul edilmiş olup hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapılmıştır. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

5. BULGULAR

1.grupta ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grupta ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3. grupta ise anjiografisinde koroner arterleri normal çıkan ve başka hastalık tanısı da almayan sağlıklı kişiler bulunmaktadır. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı ve veriler aşağıda sunuldu.

5.1. Hastaların Demografik bulguları:

1.grupta; 52 erkek ve 3 kadından oluşan, yaş ortalamaları $42,07\pm 3,2$ olan toplam 55 hasta bulunmaktadır. 2.grupta 66 erkek ve 3 kadından oluşan, yaş ortalamaları $42,26\pm 3,17$ olan toplam 69 hasta bulunmaktadır. 3.grupta (kontrol grubu) 56 erkek ve 36 kadından oluşan, yaş ortalamaları $39,75\pm 4,72$ olan toplam 92 sağlıklı kişi bulunmaktadır.

Tablo 1: Hasta sayılarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Sayı (n)	Yüzde (%)
1.Grup	55	25.5
2.Grup	69	31.9
3.Grup	92	42.6
Toplam	216	100

1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiografisi normal olan sağlıklı bireyler

Çalışmamızda koroner anjiyografi işlemine alınan 450 hastanın 124'ü (% 27,5) MI tanısı aldı. MI hastalarının da 118'i (% 95,1) erkek olarak saptandı.

Tablo 2: Hasta gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	1.Grup (n)	2.Grup (n)	3.Grup (n)
Erkek	52	66	56
Kadın	3	3	36
Toplam	55	69	92

1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiyografisi normal olan sağlıklı bireyler

Çalışmaya alınan hastalar yaş bakımından değerlendirildiğinde; hastaların yaş ortalaması 41,14±4,08 olarak bulundu. 1.grubun yaş ortalaması 42,07±3,2, 2.grubun yaş ortalaması 42,26±3,17 ve 3.grubun yaş ortalaması 39,75±4.72 olarak saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında hem 1.grubun hemde 2.grubun yaş ortalaması 3.grubun yaş ortalamasına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,005$). 1.grup ve 2.grup karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 3: Hasta yaş ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması

	Gruplar		Ortalama fark	Standart hata	P değeri
	Yaş	1.Grup (42,07)	2.Grup (42,26)	-0,188	0,707
1.Grup (42,07)		3.Grup (39,75)	2,323	0,667	0,002
2.Grup (42,26)		3.Grup (39,75)	2,511	0,623	<0,001

1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiyografisi normal olan sağlıklı bireyler

5.2. Hastaların laboratuvar bulguları:

Tablo 4: Gruplar arası laboratuvar değerlerinin analizi

	1.Grup (n:55) Ort.±SD	2.Grup (n:69) Ort.±SD	3.Grup (n:92) Ort.±SD	F	P Değeri
WBC (10 ³ /mL)	12,29±3,5	13,33±3,96	7,71±1,58	78,393	<0,001
Nötrofil (10 ³ /μL)	7,91±5,84	10,38±3,96	4,8±1,46	42,872	<0,001
Lenfosit (10 ³ /μL)	3,86±1,72	1,89±0,5	2,21±0,53	70,655	<0,001
Platelet (10 ³ /μL)	275,04±70,66	245,65±85,52	259,89±56,81	2,662	0,072
MPV (fL1)	8,48±2,18	8,62±1,78	9,03±1,57	1,921	0,149
Eozonofil(10 ³ /μL)	0,16±0,13	0,09±0,11	0,15±0,14	6,217	0,002
Monosit(10 ³ /μL)	0,86±1,2	0,8±0,82	0,52±0,17	4,388	0,014
Hgb(gr/dL)	15,53±1,85	15,06±1,54	14,3±1,81	9,204	<0,001
RDW(%)	13,69±2,28	14,39±1,95	13,75±2,32	2,141	0,120
Hematokrit(%)	45,35±4,84	44,06±4,31	42,37±4,68	7,580	0,001
PLR	82,19±31,55	143,4±75,77	121,78±30,88	23,330	<0,001
NLR	2,47±1,92	6,17±3,57	2,28±0,93	63,870	<0,001

Veriler ortalama±standart sapma ile sunuldu, tek yönlü varyans analizi kullanıldı ve çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi kullanıldı.

Ort=ortalama, SD=standart sapma, WBC=total lökosit sayısı, MPV=Mean Platelet Volume (Ortalama Platelet Hacmi), RDW= eritrosit dağılım genişliği, PLR=platelet/lenfosit oranı, NLR=nötrofil/lenfosit oranı, Hgb=hemoglobin

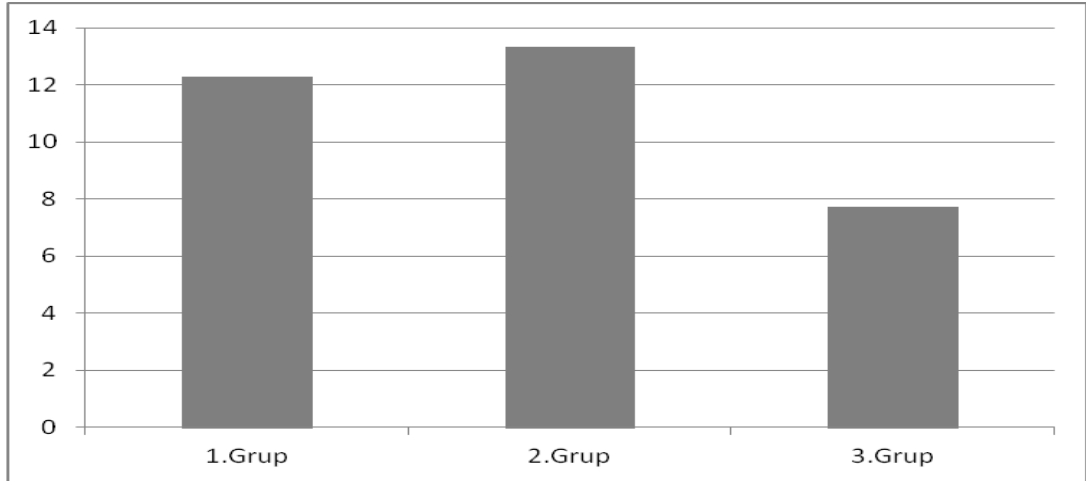
1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiyografisi normal olan sağlıklı bireyler

WBC değerleri grup 1'de $12,29 \pm 3,5$ ($10^3/\text{mL}$), grup 2'de $13,33 \pm 3,96$ ($10^3/\text{mL}$) ve grup 3'de $7,71 \pm 1,58$ ($10^3/\text{mL}$) olarak saptandı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında hem 1.grubun hem de 2.grubun WBC değerleri istatistiksel olarak 3.gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$), grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 5: WBC değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

WBC	Gruplar		Ortalama fark	Standart hata	P değeri
	1.Grup 12,29 ($10^3/\text{mL}$)	2.Grup 13,33 ($10^3/\text{mL}$)			
	1.Grup 12,29 ($10^3/\text{mL}$)	3.Grup 7,71 ($10^3/\text{mL}$)	4,583	0,516	<0,001
	2.Grup 13,33 ($10^3/\text{mL}$)	3.Grup 7,71 ($10^3/\text{mL}$)	5,620	0,482	<0,001

1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiyografisi normal olan sağlıklı bireyler



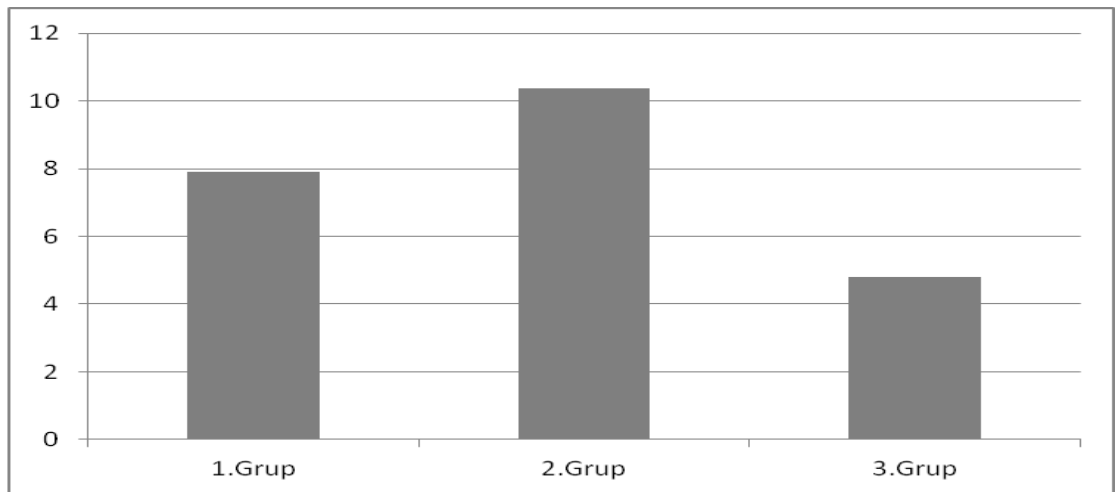
Grafik 1: WBC ($10^3/\text{mL}$) değerlerinin dağılımı

Nötrofil değerleri grup 1’de $7,91 \pm 5,84$ ($10^3/\mu\text{L}$), grup 2’de $10,38 \pm 3,96$ ($10^3/\mu\text{L}$) ve grup 3’de $4,8 \pm 1,46$ ($10^3/\mu\text{L}$) saptandı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında hem 1.grubun hem de 2.grubun nötrofil değerleri istatikselsel olarak 3.gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$), grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında ise grup 2’nin nötrofil değerleri grup 1’in değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0,001$).

Tablo 6: Nötrofil değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Gruplar		Ortalama Fark	Standart hata	P değeri
	1.Grup	2.Grup			
Nötrofil	1.Grup $7,91$ ($10^3/\mu\text{L}$)	2.Grup $10,38$ ($10^3/\mu\text{L}$)	-2,462	0,690	0,001
	1.Grup $7,91$ ($10^3/\mu\text{L}$)	3.Grup $4,8$ ($10^3/\mu\text{L}$)	3,115	0,650	<0,001
	2.Grup $10,38$ ($10^3/\mu\text{L}$)	3.Grup $4,8$ ($10^3/\mu\text{L}$)	5,577	0,608	<0,001

1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiyografisi normal olan sağlıklı bireyler



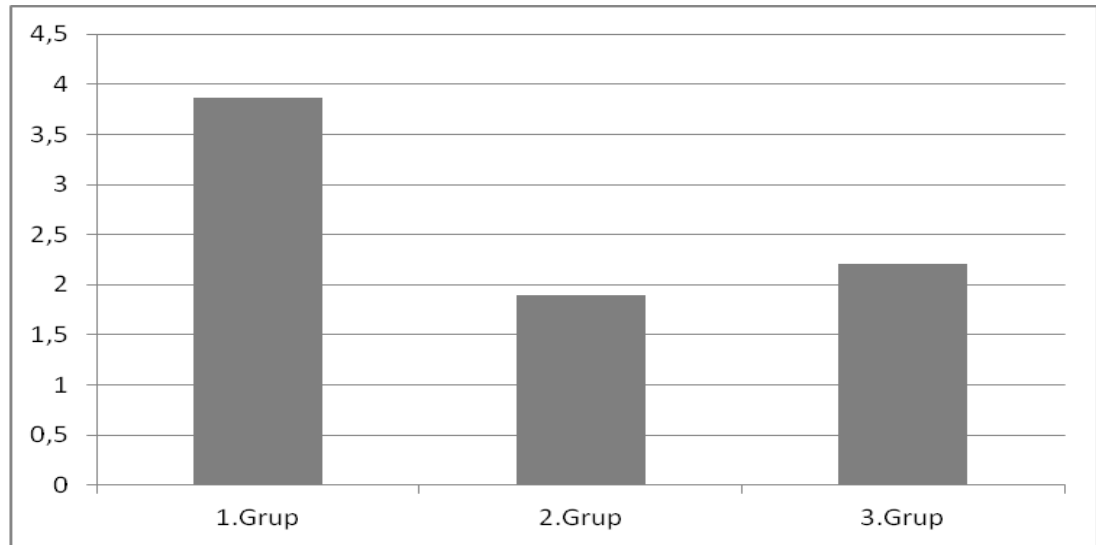
Grafik 2: Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$) değerlerinin dağılımı

Lenfosit değerleri grup 1’de $3,86 \pm 1,72$ ($10^3/\mu\text{L}$), grup 2’de $1,89 \pm 0,5$ ($10^3/\mu\text{L}$) ve grup 3’de $2,21 \pm 0,53$ ($10^3/\mu\text{L}$) olarak saptandı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında 1.grubun lenfosit değerleri hem 2.gruba göre hem de 3.gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,001$), 2.grup ile 3.grup karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 7: Lenfosit değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Gruplar		Ortalama Fark	Standart hata	P değeri
	1.Grup	2.Grup			
Lenfosit	1.Grup $3,86$ ($10^3/\mu\text{L}$)	2.Grup $1,89$ ($10^3/\mu\text{L}$)	1,967	0,176	<0,001
	1.Grup $3,86$ ($10^3/\mu\text{L}$)	3.Grup $2,21$ ($10^3/\mu\text{L}$)	1,648	0,166	<0,001
	2.Grup $1,89$ ($10^3/\mu\text{L}$)	3.Grup $2,21$ ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,319	0,155	0,103

1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiyografisi normal olan sağlıklı bireyler



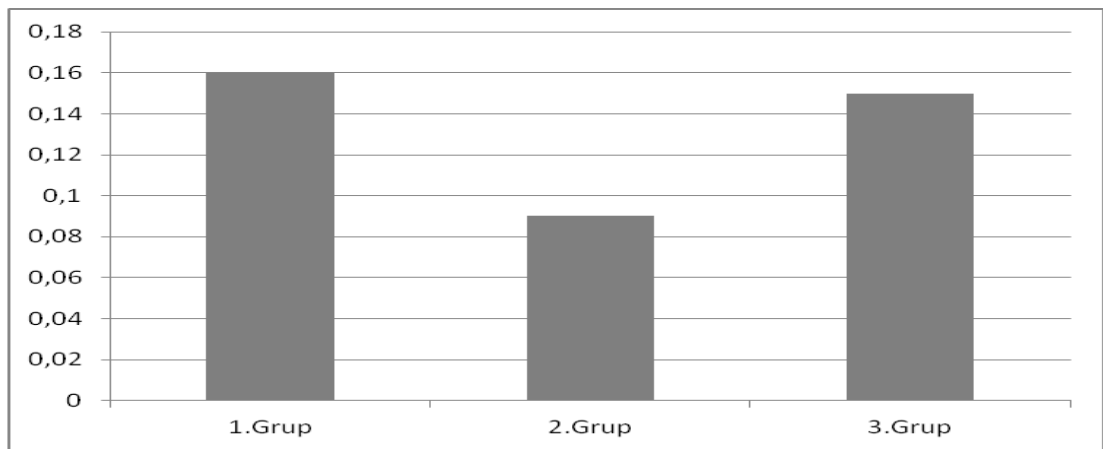
Grafik 3: Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$) değerlerinin dağılımı

Eozonofil değerleri grup 1'de $0,16 \pm 0,13$ ($10^3/\mu\text{L}$), grup 2'de $0,09 \pm 0,11$ ($10^3/\mu\text{L}$) ve grup 3'de $0,15 \pm 0,14$ ($10^3/\mu\text{L}$) olarak saptandı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında 1.grubun eozonofil değerleri 2.gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$), 2.grubun eozonofil değerleri ise 3.grubun değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$), 1.grup ve 3.grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 8: Eozonofil değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Gruplar		Ortalama Fark	Standart hata	P değeri
	1.Grup $0,16$ ($10^3/\mu\text{L}$)	2.Grup $0,09$ ($10^3/\mu\text{L}$)			
Eozonofil	1.Grup $0,16$ ($10^3/\mu\text{L}$)	3.Grup $0,15$ ($10^3/\mu\text{L}$)	0,004	0,022	0,979
	2.Grup $0,09$ ($10^3/\mu\text{L}$)	3.Grup $0,15$ ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,065	0,021	0,005

1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiyografisi normal olan sağlıklı bireyler



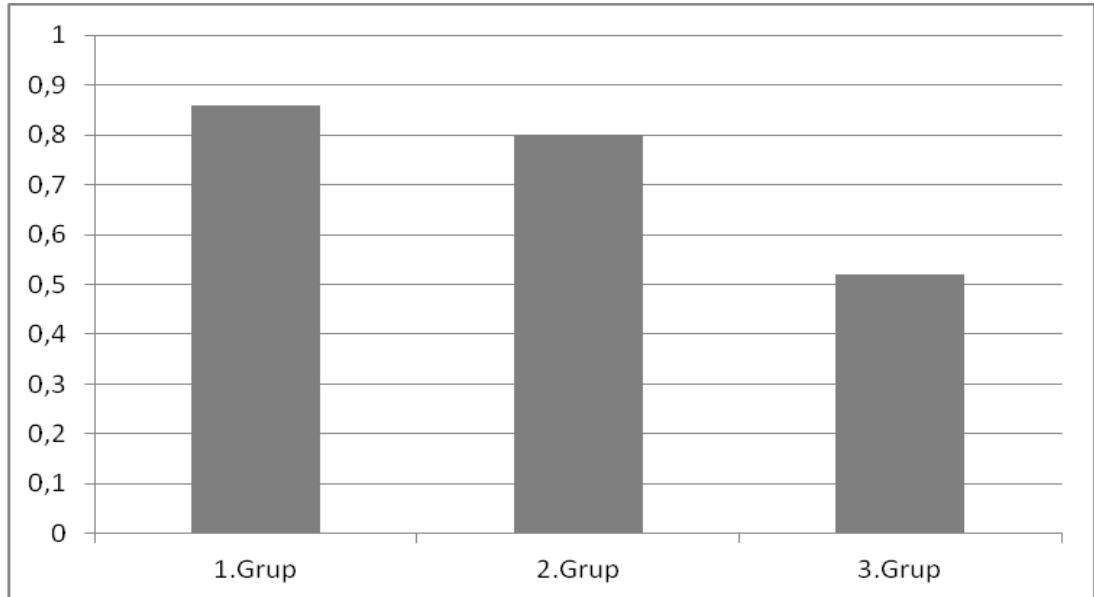
Grafik 4: Eozonofil ($10^3/\mu\text{L}$) değerlerinin dağılımı

Monosit değerleri grup 1’de $0,86 \pm 1,2$ ($10^3/\mu\text{L}$), grup 2’de $0,8 \pm 0,82$ ($10^3/\mu\text{L}$) ve grup 3’de $0,52 \pm 0,17$ ($10^3/\mu\text{L}$) olarak saptandı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında 1.grubun monosit değerleri 3.gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 9: Monosit değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Monosit	Gruplar		Ortalama Fark	Standart hata	P değeri
	1.Grup $0,86$ ($10^3/\mu\text{L}$)	2.Grup $0,8$ ($10^3/\mu\text{L}$)	0,057	0,140	0,912
1.Grup $0,86$ ($10^3/\mu\text{L}$)	3.Grup $0,52$ ($10^3/\mu\text{L}$)	0,344	0,132	0,026	
2.Grup $0,8$ ($10^3/\mu\text{L}$)	3.Grup $0,52$ ($10^3/\mu\text{L}$)	0,286	0,123	0,054	

1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiyografisi normal olan sağlıklı bireyler



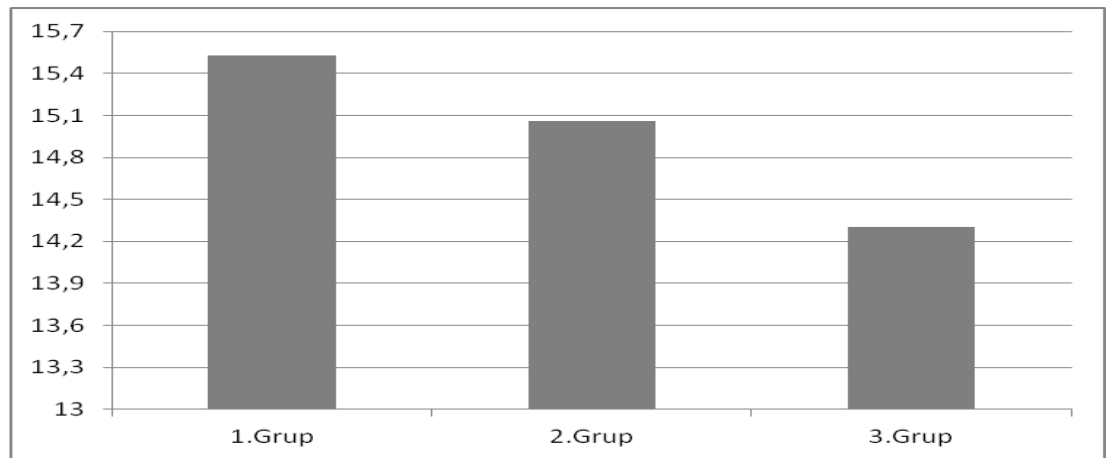
Grafik 5: Monosit ($10^3/\mu\text{L}$) değerlerinin dağılımı

Hemoglobin değerleri grup 1’de 15,53±1,85 (gr/dL), grup 2’de 15,06±1,54 (gr/dL) ve grup 3’de 14,3±1,81 (gr/dL) olarak saptandı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında 1.grubun hemoglobinin değerleri 3.gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$), 2.grubun hemoglobinin değerleri de 3.grubun değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$), 1.grup ve 2.grup karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10: Hemoglobinin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Gruplar		Ortalama Fark	Standart hata	P değeri
	1.Grup	2.Grup			
Hemoglobin	15,53 (gr/dL)	15,06 (gr/dL)	0,466	0,314	0,301
	15,53 (gr/dL)	14,3 (gr/dL)	1,223	0,296	<0,001
	15,06 (gr/dL)	14,3 (gr/dL)	0,756	0,277	0,019

1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiyografisi normal olan sağlıklı bireyler



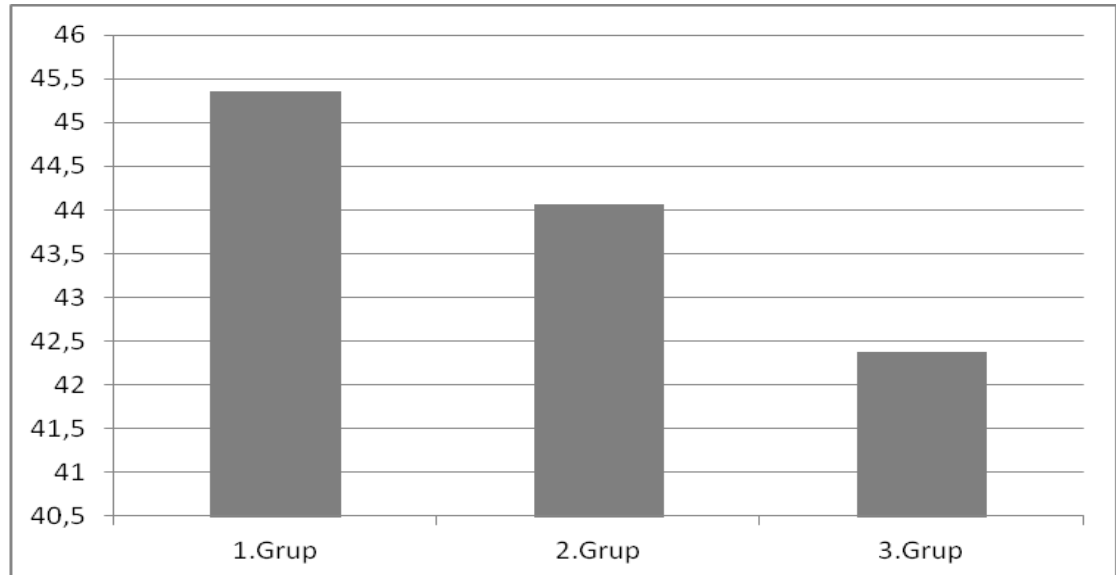
Grafik 6: Hemoglobinin (gr/dL) değerlerinin dağılımı

Hematokrit değerleri grup 1’de $45,35 \pm 4,84$ (%), grup 2’de $44,06 \pm 4,31$ (%) ve grup 3’de $42,37 \pm 4,68$ (%) olarak saptandı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında 1.grubun hematokrit değerleri 3.grubun değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,01$), Diğer gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 11: Hematokrit değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Gruplar		Ortalama Fark	Standart hata	P değeri
	1.Grup	2.Grup			
Hematokrit	1.Grup 45,35 (%)	2.Grup 44,06 (%)	1,291	0,833	0,270
	1.Grup 45,35 (%)	3.Grup 42,37 (%)	2,982	0,785	0,001
	2.Grup 44,06 (%)	3.Grup 42,37 (%)	1,692	0,734	0,057

1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiyografisi normal olan sağlıklı bireyler



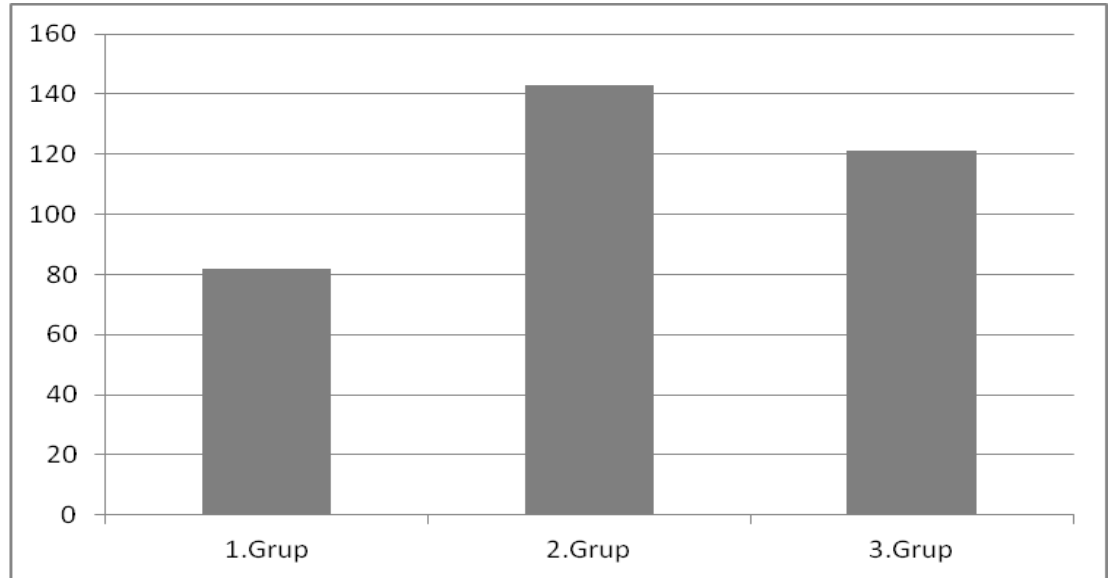
Grafik 7: Hematokrit (%) değerlerinin dağılımı

PLR değerleri grup 1'de $82,19 \pm 31,55$, grup 2'de $143,4 \pm 75,77$ ve grup 3'de $121,78 \pm 30,88$ olarak saptandı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında 1.grubun PLR değerleri hem 2.grup hem de 3.gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$), 2.grubun PLR değerleri ise 3.gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 12: PLR (Platelet/Lenfosit oranı) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

PLR	Gruplar		Ortalama Fark	Standart hata	P değeri
	1.Grup (82,19)	2.Grup (143,4)			
	1.Grup (82,19)	3.Grup (121,78)	-39,592	8,509	<0,001
	2.Grup (143,4)	3.Grup (121,78)	21,620	7,951	0,019

1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiyografisi normal olan sağlıklı bireyler



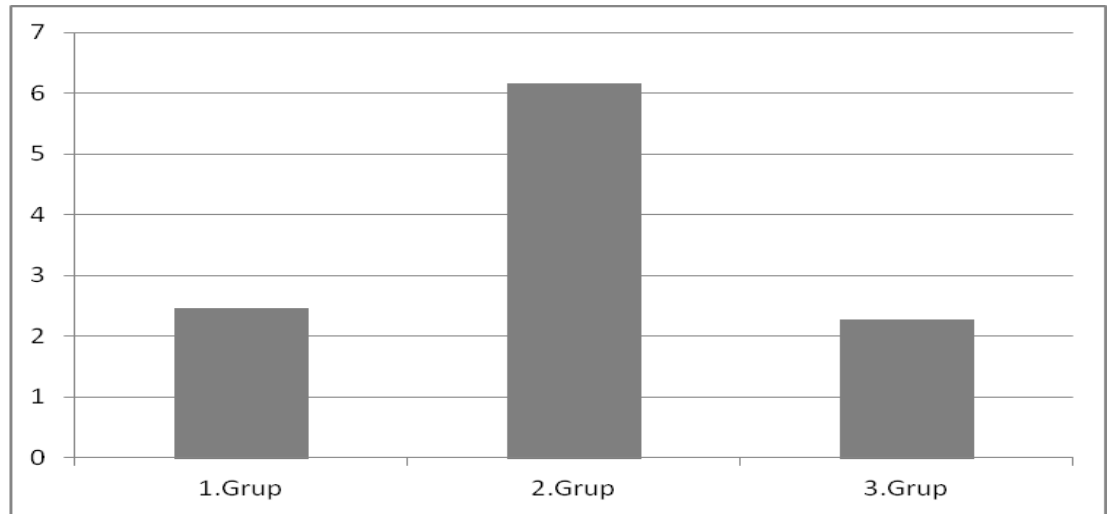
Grafik 8: PLR (Platelet/Lenfosit oranı) değerlerinin dağılımı

NLR değerleri grup 1'de $2,47 \pm 1,92$, grup 2'de $6,17 \pm 3,57$ ve grup 3'de $2,28 \pm 0,93$ olarak saptandı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında 1.grubun NLR değerleri 2.grubun değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,01$), 2.grubun NLR değerleri ise 3.grubun değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,01$), 1.grup ve 3.grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($P > 0,05$).

Tablo 13: NLR (Ntروفیل/Lenfosit oranı) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Gruplar		Ortalama Fark	Standart hata	P değeri
	1.Grup (2,47)	2.Grup (6,17)			
NLR	1.Grup (2,47)	2.Grup (6,17)	-3,704	0,419	<0,001
	1.Grup (2,47)	3.Grup (2,28)	0,189	0,395	0,882
	2.Grup (6,17)	3.Grup (2,28)	3,893	0,369	<0,001

1.grup: ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastaları, 2.grup: ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastaları, 3.grup: koroner anjiyografisi normal olan sağlıklı bireyler



Grafik 9: NLR (Ntروفیل/Lenfosit oranı) değerlerinin dağılımı

Çalışmamızın diğer hematolojik parametreleri olan platelet, MPV ve RDW değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarının rutin biyokimya değerlerine bakıldığında; tüm gruptaki kişilerin glukoz değerleri 100 mg/dL'nin altında, kreatinin değerleri 1 mg/dL'nin altında, kalsiyum değerleri 8,5-10,5 mg/dL aralığında, sodyum değerleri 135-145 mmol/L aralığında, potasyum değerleri 3,5-5,5 mmol/L aralığında, klor değerleri 95-110 mmol/L aralığındaydı.



6. TARTIŞMA

AKS gelişmiş ülkelerde önemli sağlık sorunlarından birisi olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde de önemi her geçen gün artmaktadır. AKS'nin hem kısa hem de uzun dönem mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir. AKS'nin erken tanı ve tedavisi, müdahale olanakları mortalite ve morbidite'de dramatik değişiklikler oluşturmaktadır. AKS tanısı için birçok biyobelirteç kullanılmış olmakla birlikte halen en çok kullanılan ve geçerli kabul edilen kardiyak troponinlerdir. Bildiğimiz üzere troponinler 4-8 saatte yükselmeye başlar ve 7-14 gün kadar kanda yüksek kalmaya devam eder (26,27). Bu süreç içerisinde kolay ulaşılabilir, çabuk sonuç veren ve maliyet etkin olan hematolojik parametrelerin prediktif açıdan değerinin olup olmadığını genç MI'lı hastalarda retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda ilk göze çarpan detay 45 yaş ve altı MI sıklığı açısından erkeklerin %95,1 gibi ciddi bir orana sahip olmasıydı. Benzer bulgulara Kanitz ve ark. (152)'da ulaşmış 40 yaş altı 209 MI hastasını inceledikleri çalışmada hastaların %81'ini erkek olarak bildirmişlerdir.

KAH'ın tüm evrelerinde ve akut koroner olaylar da inflamasyon önemli rol oynamaktadır. AKS'de plak rüptürü sonrası gelişen inflamasyonda lökosit sayısı artmaktadır. Lökosit artışı genellikle göğüs ağrısı başlangıcından 2 saat sonra başlayıp 2-4 günde zirveye ulaşır ve 1 haftada normale döner (153-156). AKS'de lökositoz ya doku nekrozuna cevap olarak ya da adrenal glukokortikoidlerin artmasına bağlı olarak gelişir. Doku nekrozuna cevap; inflamatuvar olay sonrası sitokinlerin lökosit migrasyonu ve proliferasyonunu aktive etmesiyle (157) ya da kompleman sisteminin aktive olmasıyla oluşan C3e'nin lökositozu yol açmasıyla gerçekleşir. AKS'de lökositozun diğer mekanizması ise oluşan strese sekonder salınan kortizoldür. Kortizol kemik iliğinden polimorfonükleer lökositlerin salınmasını indüklemektedir. (158). Bizde hem ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan hem de ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastalarında lökosit sayılarını kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Bizim çalışmamızla benzer sonuçlara Chia ve ark. (159)'da ulaşmış STEMI hastalarında primer perkutan koroner müdahale sonrasında hematolojik parametrelere bakmışlar ve yükselmiş lökosit ile nötrofil değerlerinin infarktüsün boyutunu arttırdığını bu nedenle kardiyovasküler

olumsuz sonuçlar açısından WBC nin bağımsız bir öngördürücü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bir başka çalışmada Domandy ve ark.(160) ile Bagge ve ark. (161) nekrotik alanda lökositlerin hareket yeteneğinin azaldığını, mikrovasküler geçirgenliğin azaldığını bu nedenle lökositozun iskemiye artırdığını ve infarkt alanının büyümesine neden olduğunu bildirmişlerdir.

Nötrofiller AKS'de birçok mekanizma ile artmaktadır. Bu mekanizmalardan birisi sitokinlerin etkisiyle proliferasyona uğramalarıdır. Neumann ve ark. (162) özellikle IL6 ve IL8'in MI'ın inflamatuvar yanıtında önemli rol oynadığını belirtmişlerdir. IL 8 nötrofiller için en önemli kemotaksik faktörlerden birisidir. IL8 uyarılmış endotel hücrelerinden salınır ve nötrofilleri doku hasarının olduğu yere yönlendirir. AKS'de nötrofil sayısındaki artışı açıklayan bir diğer mekanizma ise stresin oluşturduğu kortizol yanıtının nötrofillerinde sayısını artırmasıdır (163). Biz de hem ilk kardiyak belirteçleri negatif gelen hem de ilk kardiyak belirteçleri pozitif gelen MI hastalarında nötrofil değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. MI sırasında sayıları artan nötrofiller miyokardiyuma göç ederek elastaz, miyeloperoksidaz gibi enzim sekresyonları ile doku hasarı oluştururlar. Bu enzimlerden birisi inflamatuvar yanıtı modüle eden bir membran proteini olan nötral endopeptidazdır (NEP). Bir diğer sitotoksik enzim ise nötral proteazlardır. Harlan ve ark. (164) nötral proteazların endotel hücrelerinin damar duvarından ayrışmasına neden olduklarını, trombositlerin'de ortaya çıkan subendotelyal kollajen ve fibronektine yapışmasıyla akut koroner olayların oluştuğunu bildirmişlerdir.

Eozonofiller ateroskleroz gelişiminde potansiyel düzenleyiciler olarak görev yaparlar. Eozonofillerin katyonik proteinler ve peroksidaz içermeleri; reaktif oksijen türlerini üretebilme yetenekleri; endotel hasarını, platelet aktivasyonunu ve fibroblastların kollojen üretimini indükleyebilmeleri kardiyovasküler olaylardaki etkilerinin göstergeleridir (165,166). Mukai ve ark. (167) yaptıkları çalışma ile eozonofil sayısının yükseldiği durumlarda artan eozonofil granüler proteinlerin özellikle de major basic proteinin (MBP) antikoagülasyon sisteminin temel kofaktörü olan trombomodilin fonksiyonunu inhibe ederek hiperkoagülasyona katkı sağladığını bildirmişlerdir. Umemoto ve ark. (168) eozonofillerin kardiyovasküler olaylarda olan etkinliğini başka bir mekanizma ile açıklamışlar ve eozonofillerin salgıladığı lökotrien C4 ün güçlü bir vazokonstriktör olduğunu, koroner arter düz kaslarında

konstriksiyona yol açtığını bu nedenle de eozonofil sayısındaki artışın KAH'ın şiddetini artırdığını bildirmişlerdir. Lökotrienler koroner vazospazm yapmalarının yanı sıra miyokard kontraktilitesini azaltmakta ve ventriküler ektopik ritimlere neden olmaktadır (169,170). Tüm bu çalışmalar sayıları artmış eozonofillerin kardiyovasküler olaylara olan etkisini göstermektedir. Kardiyovasküler olayların eozonofil sayıları üzerine olan etkisi ile ilgili ise Jiang ve ark. (171) çalışma yapmış ve eozonofil sayılarının AKS'de azaldığını tespit etmişlerdir ancak eozonofil düşüklüğünün mekanizmasını açıklayamamışlardır. O'Kane ve ark. (172) AKS'de eozonofil düşüklüğünün nedeninin; oluşan stresin kortizol düzeylerini artırması ve artmış kortizolünde eozonofil değerlerini baskılamasından kaynaklandığını bildirmişlerdir. Bizde ilk kardiyak belirteçleri pozitif gelen MI hastalarının eozonofil değerlerini Jiang ve ark.'nın çalışmasına benzer olarak kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduk. İlk kardiyak belirteçleri negatif gelen MI hastalarının eozonofil değerlerini ise kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Monositler MI sırasında önce dolaşıma ardından infarkt alanına geçerek makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar da inflamatuvar sitokinleri salgılayarak periferik kanda monosit artışı ve fibroblast proliferasyonuna neden olurlar (173). Neumann ve ark. (162) inflamasyon sonrası salınan IL6 ve IL8'in monositlerde doku faktörü salınımını arttırarak koagülasyon kaskadının ekstrensek yolunu aktive edip prokoagülasyonu indüklediklerini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada Afiune Neto ve ark. (174) MI hastalarında monosit değerlerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve MI için bağımsız bir risk öngördürücüsü olabileceğini bildirmişlerdir. Bizde ilk kardiyak belirteçleri negatif gelen MI hastalarında Afiune Neto ve arkadaşları'nın çalışması ile benzer olarak monosit değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. İlk kardiyak belirteçleri pozitif gelen MI hastalarının monosit değerlerini ise kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptamadık.

Lenfositler ateroasklerozun tüm aşamalarındaki immünolojik yanıtı yönetmektedirler (100,101). Hotchkiss ve ark.(175) kritik inflamatuvar durumların lenfositlerin apoptozisinde artışa yol açarak lenfopeniye neden olduğunu belirtmişlerdir. Thomson ve ark.(176) ise MI sırasında oluşan stresin kortizol salınımını arttırdığını, artmış kortizolünde lenfositleri baskılayarak lenfopeniye

neden olduğunu belirtmişler ve lenfosit düşüklüğünün MI'nın tanısında belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizde ilk kardiyak belirteçleri pozitif gelen MI hastalarında Thomson ve arkadaşları'nın çalışması ile benzer olarak lenfosit değerlerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile düşük bulduk ancak ilk kardiyak belirteçleri negatif gelen MI hastalarında lenfosit değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu sonuç MI'nın erken tanısı açısından çalışmamızın dikkat çekici noktalarından birisiydi. Çalışmamıza göre akut koroner olay başladığında lenfosit sayıları yükselmekte olup bu zaman dilimi kardiyak belirteçlerin henüz negatif olduğu zaman dilimine denk gelmektedir. Lenfosit sayıları daha sonra Thomson ve ark. ile Hotchkiss ve ark.'nın belirttiği gibi baskılanarak düşüşe geçmekte hatta normal populasyonun değerlerinin de altına inmektedir. Lenfosit sayılarının baskılanıp normal populasyonun değerlerinin altına indiği zaman dilimi kardiyak belirteçlerin pozitifleşmeye başladığı zaman dilimine denk gelmektedir.

NLR değeri kardiyovasküler olaylar açısından biyobelirteç olarak birçok çalışmada gösterilmeye başlanmıştır. Duffy ve ark.(119) ile Tamhane ve ark.(120) NLR değerini artık kardiyak mortalite ve kardiyovasküler risk açısından yeni bir inflamatuvar biyobelirteç olarak önermişlerdir. Daha önce kardiyovasküler olaylarda nötrofil değerlerinin arttığından, lenfosit değerlerinin ise azaldığından bahsetmiştik. NLR değerleride nötrofil değerlerinin artması ve lenfosit değerlerinin azalması ile orantılı olarak artmaktadır. Kardiyovasküler olaylarda NLR değerlerinin arttığı birçok çalışma ile bildirilmiştir. Verdoia ve ark. (177) 3738 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada artmış NLR düzeylerinin koroner lezyonların derecesi ve ciddiyeti ile kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak anlamlı ilişkisinin olduğunu tespit etmişler, Uysal ve ark.(178) ise koroner arter hastalığının ciddiyeti ile prediktif açıdan artmış NLR arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Katlandur ve ark (179) bizimde çalışmamızdaki hedef kitlemiz olan genç hastaları çalışmaya dahil ederek 40 yaş altı AKS'lerde NLR değerlerinin arttığını ve artmış NLR nin KAH'ın şiddeti ile anlamlı ilişkisinin olduğunu saptamışlardır. Bizde Katlandur ve arkadaşlarının çalışması ile benzer olarak ilk kardiyak belirteçleri pozitif gelen MI hastalarında NLR değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. İlk kardiyak

belirteçleri negatif gelen MI hastalarında ise NLR değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptamadık.

PLR değerleride NLR gibi kardiyovasküler olaylar açısından birçok çalışmada biyobelirteç olarak gösterilmeye başlanmıştır. Balta ve ark.(121) PLR ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi incelemiş ve artmış PLR'nin inflamasyon ve aterosklerozla ilişkili olduğunu, koroner aterosklerozu öngörmeye tek başına trombosit ya da lenfosit oranla daha anlamlı bilgiler verdiğini ayrıca PLR'nin STEMI hastalarının tekrar MI geçirme olasılığı, kalp yetmezliği, ciddi aritmi gibi klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Sun ve ark.(180) ise STEMI hastalarının klinik sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada yüksek PLR değerlerinin tekrarlayan MI, kalp yetmezliği ve artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada Temiz ve ark. (181) PLR'nin STEMI hastalarının hastane içi kardiyovasküler mortaliteleri açısından bağımsız prediktif değerinin olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ilk kardiyak belirteçleri pozitif gelen MI hastalarının PLR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıktı. İlk kardiyak belirteçleri negatif gelen MI hastalarının PLR değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük çıktı. Çalışmamızda platelet değerleri arasında anlamlı farklılığın olmaması nedeniyle; ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastalarında PLR yüksekliğini lenfosit düşüklüğüne, ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastalarında ise PLR düşüklüğünü lenfosit yüksekliğine bağladık.

Anemilerde kardiyovasküler sonuçlar, hipoksinin miyokarda olan etkisine ya da miyokardın kompensasyon kapasitesine bağlıdır. LIU ve ark.(182) anemisi olan STEMI hastalarında hemoglobin değeri ne kadar yüksekse 1 yıllık mortalitenin o kadar düşük olduğunu, eritrositozu olan hastalarda ise yüksek hemoglobin düzeylerinin 1 yıllık mortalite riskinde artışa yol açtığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hem ilk kardiyak belirteçleri negatif gelen MI hastalarının hem de ilk kardiyak belirteçleri pozitif gelen MI hastalarının hemoglobin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıktı.

Hematokrit düzeyinin artması kan viskozitesinin artmasına yani akışkanlığının azalmasına neden olur. Yüksek kan viskozitesinin ateroskleroz oluşumuyla sonuçlanan etkileri olduğu bilinmektedir (183,184). Gaynor ve ark.(185)

yaptıkları çalışma ile koroner bypass cerrahisi sonrası postoperatif erken dönemde yüksek hematokrit değerleri ile miyokard infarktüsü sıklığı arasında yakın ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ilk kardiyak belirteçleri negatif gelen MI hastalarının hematokrit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıktı. İlk kardiyak belirteçleri pozitif gelen MI hastalarının hematokrit değerleri ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer parametreler olan platelet, MPV ve RDW değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

MI hastalarında ilk kardiyak belirteçler henüz negatifken hematolojik parametrelerin prediktif değerini vurgulamayı amaçladığımız çalışmamızda; lenfosit değerlerini kardiyak belirteçler negatifken kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, PLR değerlerini ise anlamlı olarak düşük bulduk. PLR değerindeki düşüklüğü platelet değerlerinde anlamlı farklılığın olmaması nedeniyle lenfosit yüksekliğine bağladık ancak lenfosit yüksekliğinin mi yoksa PLR düşüklüğünün mü prediktif açıdan daha değerli olduğunu anlayabilmek için daha fazla hasta ile çalışmanın geliştirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer bir grup olan ilk kardiyak belirteçleri pozitif gelen MI hastalarında ise WBC, nötrofil, eozonofil, PLR, NLR ve hemoglobin değerlerinde elde ettiğimiz anlamlı sonuçlar literatürle benzer olarak sonuçlandı.

Yapılan bu çalışmada 45 yaş ve altı hastalara bakılması, hematolojik parametreleri etkileyebilecek nedenlere sahip hastaların çalışmadan çıkarılması, kontrol grubundaki hastaların tamamının anjiyografi ile normal koroner olduklarının belirlenmiş olması ve erken tanı açısından özellikle de kardiyak belirteçler henüz negatifken bakılan hematolojik parametrelerde anlamlı sonuçlara ulaşılması tıp bilimine katkı açısından bizce önemlidir.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

1. Çalışmaya 45 yaş ve altı genç MI hastalarını dahil ettiğimizden dolayı hasta sayısı kısıtlıydı.
2. Hastalarımızın tamamının; koroner anjiyografi raporları ve kardiyak belirteçlerle teyid edilmiş STEMI ya da NSTEMI hastalarından oluşması nedeniyle diğer bir AKS nedeni olan UAP açısından herhangi bir veri elde edemedik.
3. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar dışlama kriterlerine sahip olan hastalar için geçerli değildi.
4. Sevk edilen hastaların verilerine ulaşamadık.

8. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 45 yaş ve altı MI sıklığı erkeklerde %95,1 iken kadınlarda %4,9 olarak bulundu.
2. WBC değerleri hem ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastalarında hemde ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
3. Nötrofil değerleri hem ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastalarında hemde ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
4. Lenfosit değerleri ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
5. Monosit değerleri ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
6. Eozonofil değerleri ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
7. Hemoglobin değerleri hem ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastalarında hemde ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
8. Hematokrit değerleri ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
9. NLR değerleri ilk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
10. PLR değerleri ilk kardiyak belirteçleri negatif olan MI hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. İlk kardiyak belirteçleri pozitif olan MI hastalarında ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
11. Platelet, MPV ve RDW değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The future of CVD. In: Mackay J, Mensah G (Ed.). The Atlas of Heart Disease and Stroke Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM ve ark. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
3. Vatner SF, Baig H, Manders WT ve ark. Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 1978; 61:1048.
4. Muller JE, Stone H, Turi ZG ve ark. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-22.
5. Muller JE, Abela GS, Nesto RW ve ark. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: The lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809-13.
6. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial *Circulation* 1994;89:1545-56.
7. Hasdai D, Behar S, Wallentin L ve ark. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23:1190.
8. Fox KA, Goodman SG, Klein W ve ark. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23:1177.
9. Falk E, Shan P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
10. Smith S Jr. Risk-reduction therapy: The challenge to change. *Circulation* 1996;93:2205-11.

11. Moreno PR, Falk E, Palacios IF ve ark. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-8.
12. Takeda Y, Suzuki S, Fukutomi T ve ark. Elevated white blood cell count as a risk factor of coronary artery disease: inconsistency between forms of the disease. *Japan Heart J.* 2003; 44:201-11.
13. Mukai HY, Ninomiya H, Ohtani K ve ark. Major basic protein binding to thrombomodulin potentially contributes to the thrombosis in patients with eosinophilia. *Br J Haematol* 1995; 90:892–899
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS ve ark. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126:2020
15. Colaco R, Reay P, Beckett C ve ark. False positive ECG reports of anterior myocardial infarction in women. *J Electrocardiol* 2000; 33 Suppl:239.
16. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH ve ark. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997; 30:133.
17. Zeraba W, Moss AJ, Raubertas RF: Risk of subsequent cardiac events in stable convalescing patients after first non Q-wave and Q-wave myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1994;5:1009-18
18. Braunwald E: Unstable angina: a classification. *Circulation.* 1989;80:410-4
19. Go AS, Barron HV, Rundle AC ve ark. Bundlebranch block and inhospital mortality in acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *Ann Intern Med* 1998; 129:690.
20. Gussak I, Wright RS, Bjerregaard P ve ark. False-negative and false-positive ECG diagnoses of Q wave myocardial infarction in the presence of right bundle-branch block. *Cardiology* 2000; 94:165.
21. Wackers FJ. The diagnosis of myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Cardiol Clin* 1987; 5:393.
22. Sgarbossa EB, Pinski SL, Gates KB ve ark. Early electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of ventricular paced rhythm. GUSTOI investigators. *Am J Cardiol* 1996; 77:423.34

23. Smith SW, Dodd KW, Henry TD ve ark. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med* 2012;60:766–76
24. Tabas JA, Rodriguez RM, Seligman HK ve ark. Electrocardiographic criteria for detecting acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block: a metaanalysis. *Ann Emerg Med* 2008;52:329.
25. Neumeier D. Tissue specific and subcellular distribution of creatine kinase isoenzymes. In: *Creatine Kinase Isoenzymes*, Lang H (Ed.), Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 1981. p.85.
26. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute miyokardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clin Bichemist Rev* 2001; 23: 52-65.
27. Wu AHB. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 2001; 27: 959-61.
28. Morow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ ve ark. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndroms: A trombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB substudy. *Clin Chem* 2000; 46(4): 453-60.
29. JE Adams III. Clinical Aplication of markers of cardiac injury: basic concepts and new conciderations. *Clin Chim Acta* 1999; 284(2): 127-34.
30. Wu AHB, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999; 284(2):161-74.
31. Gerhart W, Ljungdahl L. Troponin T: A sensitive and specific diagnostic and prognostic marker of myocardial damage. *Clin Chim Acta* 1999; 272(1): 47-57.
32. Fontanet HL, Trask RV, Haas RC ve ark. Regulation of expression of M, B, and mitochondrial creatine kinase mRNAs in the left ventricle after pressure overload in rats. *Circ Res* 1991; 68:1007.
33. Wolf PL. Abnormalities in serum enzymes in skeletal muscle diseases. *Am J Clin Pathol* 1991; 95:293.

34. Clark GL, Robison AK, Gnepp DR ve ark. Effects of lymphatic transport of enzyme on plasma creatine kinase time-activity curves after myocardial infarction in dogs. *Circ Res* 1978; 43:162.
35. Keller T, Zeller T, Peetz D ve ark. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361(9): 868-77.
36. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S ve ark. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858–867.
37. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R ve ark. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124(2): 136-45.
38. Thygesen K, Mair J, Katus H ve ark. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European heart journal* 2010; 31: 2197– 2204.
39. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA ve ark. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2011; 123: 1367–1376.
40. Keffer JH. Myocardial markers of injury evolution and insights. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:305-320.
41. Chan KM, Ladenson JH, Pierce GF ve ark. Increased creatine kinase-MB in the absence of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1986; 32:2044-51
42. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A ve ark. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148:574.
43. Kavsak PA, MacRae AR, Newman AM ve ark. Effects of contemporary troponin assay sensitivity on the utility of the early markers myoglobin and CKMB isoforms in evaluating patients with possible acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 2007; 380:213.
44. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH ve ark. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma

- ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation* 1995; 92:2848.
45. Seino Y, Ogata K, Takano T ve ark. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med* 2003; 115:185.
 46. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ ve ark. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007; 115:2103.
 47. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med* 2012; 10:7.
 48. Maisel A, Mueller C, Neath SX ve ark. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:150.
 49. Marston NA, Shah KS, Mueller C ve ark. Serial sampling of copeptin levels improves diagnosis and risk stratification in patients presenting with chest pain: results from the CHOPIN trial. *Emerg Med J* 2016; 33:23.
 50. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA ve ark. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140:917.
 51. Newby LK, Roe MT, Chen AY ve ark. Frequency and clinical implications of discordant creatine kinase-MB and troponin measurements in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:312.
 52. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA ve ark. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2006; 151:654.
 53. Chen L, Chester M, Kaski JC. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest* 1995; 108:364.

54. Sylvén C, Beermann B, Jonzon B ve ark. Angina pectoris-like pain provoked by intravenous adenosine in healthy volunteers. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:227.
55. Lagerqvist B, Sylvén C, Beermann B ve ark. Intracoronary adenosine causes angina pectoris like pain--an inquiry into the nature of visceral pain. *Cardiovasc Res* 1990; 24:609.
56. Gaspardone A, Crea F, Tomai F ve ark. Muscular and cardiac adenosine-induced pain is mediated by A1 receptors. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:251.
57. Crea F, Gaspardone A, Kaski JC ve ark. Relation between stimulation site of cardiac afferent nerves by adenosine and distribution of cardiac pain: results of a study in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1498.
58. Gottlieb SO, Gottlieb SH, Achuff SC ve ark. Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high-risk postinfarction patients. *JAMA* 1988; 259:1030.
59. Tzivoni D, Gavish A, Zin D ve ark. Prognostic significance of ischemic episodes in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62:661.
60. Deedwania PC, Carbajal EV. Prevalence and patterns of silent myocardial ischemia during daily life in stable angina patients receiving conventional antianginal drug therapy. *Am J Cardiol* 1990; 65:1090.
61. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K ve ark. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;96:748.
62. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P ve ark. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314:1214.
63. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH ve ark. The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction? *JAMA* 1998; 280:1256.
64. Braunwald, E, Mark, DB, Jones, RH ve ark. Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline Number 10 (amended) AHCPR

Publication No. 94-0602, Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart,

65. Lung, and Blood Institute, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Rockville, May 1994.
66. Freidman M, Van den Bovenkamp GJ. The pathogenesis of a coronary thrombus. *Am J Pathol* 1966; 48: 19-44.
67. Saikku P, Leinonen M, Mattila K ve ark. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983-6
68. Alderliesten T, de Vries LS, Benders MJ ve ark. MR Imaging and Outcome of Term Neonates with Perinatal Asphyxia: Value of Diffusion weighted MR Imaging and H MR Spectroscopy. *Radiology* 2011; 261:235.
69. Young JL, Libby P, Schönbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002; 88:554.
70. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C7.
71. Wettinger SB, Doggen CJ, Spek CA ve ark. High throughput mRNA profiling highlights associations between myocardial infarction and aberrant expression of inflammatory molecules in blood cells. *Blood* 2005; 105:2000.
72. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M ve ark. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002; 347:185.
73. Laursen LS, Overgaard MT, Nielsen CG ve ark. Substrate specificity of the metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) assessed by mutagenesis and analysis of synthetic peptides: substrate residues distant from the scissile bond are critical for proteolysis. *Biochem J* 2002; 367:31.
74. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T ve ark. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1652–1659
75. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ ve ark. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of camp-dependent protein kinase by cGMP. *Am J Physiol.* 1994;267:C1405–C1413.

76. De Graaf JC, Banga JD, Moncada S ve ark. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation*. 1992;85:2284– 2290
77. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105:546–549
78. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW ve ark. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000; 102:374.
79. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP ve ark. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-75.
80. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG ve ark. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:297.
81. Alper F, Gülbaran M, Bayraktutan ÜG. Koroner Ateroskleroz ve Plakların Tomografik Morfolojisi. Okur A, Kantarcı M (Ed.). *MDBT Koroner Anjiyografi*. İstanbul: Aktif yayınevi; 2006.s.93-9
82. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR ve ark. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101:598.
83. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM ve ark. Executive summary: heart disease and stroke statistics 2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 948-54.
84. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA ve ark. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest* 2000; 105:1605.
85. Mathew V, Cannan CR, Miller VM ve ark. Enhanced endothelin-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 96:1930.
86. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW ve ark. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325:997.

87. Ihling C, Szombathy T, Bohrmann B ve ark. Coexpression of endothelin-converting enzyme-1 and endothelin-1 in different stages of human atherosclerosis. *Circulation* 2001; 104:864.
88. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473:317.
89. Bernstein RK. 2008 American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments. Available from: [http://www. diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richardk-bernstein-md-face-facn-fccws](http://www.diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richardk-bernstein-md-face-facn-fccws)-Last access: 16th May 2011
90. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1731.
91. Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol* (1985) 1996; 81:1996.
92. Ota Y, Kugiyama K, Sugiyama S ve ark. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cigarette smoke extract--role of free radicals and attenuation by captopril. *Atherosclerosis* 1997; 131:195.
93. Tracy RP, Psaty BM, Macy E ve ark. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2167.
94. Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC ve ark. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88:485.
95. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J ve ark. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996; 93:1346.
96. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236:289.
97. Capron L. Chlamydia in coronary plaques--hidden culprit or harmless hobo? *Nat Med* 1996; 2:856.

98. Adler SP, Hur JK, Wang JB ve ark. Prior infection with cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis. *J Infect Dis* 1998; 177:209.
99. Patel P, Mendall MA, Carrington D ve ark. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995; 311:711.
100. Ibrahim H, Schutt RC, Hannawi B ve ark. Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20): 2122-2129.
101. Velders MA, Wallentin L, Becker RC ve ark. Biomarkers for risk stratification of patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Am Heart J.* 2015;169(6):879-889.
102. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005;15:266–271.
103. Horne BD, Anderson JL, John JM ve ark. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638–1643.
104. Kawaguchi H, Mori T, Kawano T ve ark. Band neutrophil count and the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1996;132(1 Pt 1):9–12.
105. Nunez J, Sanchis J, Bodi V ve ark. Therapeutic implications of low lymphocyte count in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur J Intern Med.* 2009;20(8):768-774.
106. Aghdaii N, Ferasatkish R, Mohammadzadeh Jouryabi A ve ark. Significance of preoperative total lymphocyte count as a prognostic criterion in adult cardiac surgery. *Anesth Pain Med.* 2014;4(3):e20331.
107. Tamura A, Watanabe T, Nasu M. Association between neutrophil counts on admission and left ventricular function in patients successfully treated with primary coronary angioplasty for first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol,* 2001; 88: 678–680.

108. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G ve ark. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 2011; 22: 138–144.
109. Elbasan Z, Gur M, Sahin DY ve ark. Association of mean platelet volume and pre- and postinterventional flow with infarct-related artery in ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*, 2013; 64: 440–446.
110. Sahin DY, Elbasan Z, Gur M ve ark. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with the severity of coronary artery disease in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*, 2013; 64: 423–429.
111. Yayla Ç, Akboğa MK, Canpolat U ve ark. Platelet to lymphocyte ratio can be a predictor of infarct-related artery patency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*, 2015; 66:831-836.
112. Zellweger MJ, Schaer BA, Cron TA ve ark. Elevated troponin levels in absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med Wkly*. 2003;133:439–41.
113. Oz II, Yucel M, Bilici M ve ark. Is mean platelet volume a reliable marker to predict ischemic stroke in the follow-up of patients with carotid stenosis? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 404–409.
114. Are´valo-Lorido JC, Carretero-Go´mez J, A´ lvarez-Oliva A ve ark. Mean platelet volume in acute phase of ischemic stroke, as predictor of mortality and functional outcome after 1 year. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 297–303.
115. Dogan NO, Keles A, Aksel G ve ark. Mean platelet volume as a risk stratification tool in the emergency department for evaluating patients with ischaemic stroke and TIA. *J Pak Med Assoc* 2013; 63: 581–584
116. Park CS, Ihm SH, Yoo KD ve ark. Relation between C-reactive protein, homocysteine levels, fibrinogen, and lipoprotein levels and leukocyte and platelet counts, and 10-year risk for cardiovascular disease among healthy adults in the USA. *Am J Cardiol*. 2010;105(9):1284-1288.
117. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2011; 123(5):551-565.

118. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J ve ark. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2107-2116.
119. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V ve ark. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:993–996.
120. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D ve ark. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653–657.
121. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: a simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets.* 2015;26(7):680-681.
122. Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL ve ark. Increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1441–1443.
123. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2003;120:169–170.
124. Van Dijk RA, Virmani R, von der Thüsen JH ve ark. The natural history of aortic atherosclerosis: a systematic histopathological evaluation of the perirenal region. *Atherosclerosis* 2010; 210:100.
125. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E ve ark. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103:2705.
126. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984; 311:1144.
127. Fournier JA, Sánchez A, Quero J ve ark. Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study. *Clin Cardiol* 1996; 19:631.
128. Doughty M, Mehta R, Bruckman D ve ark. Acute myocardial infarction in the young--The University of Michigan experience. *Am Heart J* 2002; 143:56.

129. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U ve ark. In-hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction. Comparison with 4,315 men. *Circulation* 1991; 83:484.
130. Navas-Nacher EL, Colangelo L, Beam C ve ark. Risk factors for coronary heart disease in men 18 to 39 years of age. *Ann Intern Med* 2001; 134:433.
131. Cole JH, Miller JI, Sperling LS ve ark. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:521.
132. Hoit BD, Gilpin EA, Henning H ve ark. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. *Circulation* 1986; 74:712.
133. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD ve ark. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:654.
134. Wolfe MW, Vacek JL. Myocardial infarction in the young. Angiographic features and risk factor analysis of patients with myocardial infarction at or before the age of 35 years. *Chest* 1988; 94:926.
135. Barbash GI, White HD, Modan M ve ark. Acute myocardial infarction in the young--the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur Heart J* 1995; 16:313.
136. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP ve ark. Myocardial infarction and cigarette smoking in women younger than 50 years of age. *JAMA* 1985; 253:2965.
137. Larsen GK, Seth M, Gurm HS. The ongoing importance of smoking as a powerful risk factor for ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1261.
138. Topol EJ, McCarthy J, Gabriel S ve ark. Single nucleotide polymorphisms in multiple novel thrombospondin genes may be associated with familial premature myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104:2641.
139. Malmberg K, Båvenholm P, Hamsten A. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a young age. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:592.

140. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE ve ark. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105:2712.
141. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L ve ark. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162:1867.
142. Sastry S, Riding G, Morris J ve ark. Young Adult Myocardial Infarction and Ischemic Stroke: the role of paradoxical embolism and thrombophilia (The YAMIS Study). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:686.
143. Agostoni P, Gasparini G, Destro G. Acute myocardial infarction probably caused by paradoxical embolus in a pregnant woman. *Heart* 2004; 90:e12.
144. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS ve ark. Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2001; 161:1065.
145. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M ve ark. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103:2805.
146. Tanis BC, Bloemenkamp DG, van den Bosch MA ve ark. Prothrombotic coagulation defects and cardiovascular risk factors in young women with acute myocardial infarction. *Br J Haematol* 2003; 122:471.
147. Chang PP, Ford DE, Meoni LA ve ark. Anger in young men and subsequent premature cardiovascular disease: the precursors study. *Arch Intern Med* 2002; 162:901.
148. Hamelin BA, Méthot J, Arsenault M ve ark. Influence of the menstrual cycle on the timing of acute coronary events in premenopausal women. *Am J Med* 2003; 114:599.
149. Mukamal KJ, Muller JE, Maclure M ve ark. Variation in the risk of onset of acute myocardial infarction during the menstrual cycle. *Am J Cardiol* 2002; 90:49.
150. Klein LW, Agarwal JB, Herlich MB ve ark. Prognosis of symptomatic coronary artery disease in young adults aged 40 years or less. *Am J Cardiol* 1987; 60:1269.

151. Buffet P, Colasante B, Feldmann L ve ark. Long-term follow-up after coronary angioplasty in patients younger than 40 years of age. *Am Heart J* 1994; 127:509.
152. Kanitz MG, Giovannucci SJ, Jones JS ve ark. Myocardial infarction in young adults risk factors and clinical features. *J Emerg Med.* 1996 Mar-Apr; 14(2):139-145
153. Akdemir İ. Dinçkol H. Kardiyoloji. In: Kadayıfçı A (Ed), Uzmanlar TUS Serisi Dahiliye, Atlas Kitapçılık, Yenilenmiş Baskı, Ankara, 2003.
154. Çağatay G. Soydan İ (Eds). Klinik Kardiyoloji: 1. Baskı, Saray Medikal Yayıncılık, İzmir, 1997.
155. Gök H (Ed), Klinik Kardiyoloji. Geliştirilmiş 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd şti, İstanbul, 2002: 273-275.
156. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K ve ark. Temel İç Hastalıkları. 1. Cilt, Güneş Kitabevi, İstanbul, 1996:322-326.
157. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008; 112: 946–956.
158. Granner DK. Hormones of the adrenal medulla. İn: Murray RK, eds. *Harper's Biochemistry*. 21st ed. New York, Lange Medical Books, 1988.
159. Chia S, Nagurney JT, Brown DF ve ark. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;103:333–337.
160. Dormandy J, Ernst E, Matrai A ve ark. Hemorrhologic changes following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1982;104:1364 –7.
161. Bagge U, Branemark PI. White blood cell rheology: an intravital study in man. *Adv Microcirc* 1977;7:1–17.
162. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M ve ark. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995;92: 748–755
163. Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS ve ark. 1995 Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanisms. *J Immunol* 154:5511–5527

164. Harlan JM, Killen PD, Harker LA ve ark. Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro mechanisms of cell detachment. *J Clin Invest* 1981;68:1394–403.
165. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC ve ark. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78-92.
166. Chihara J, Yamamoto T, Kurachi D ve ark. Possible release of eosinophil granule proteins in response to signaling from intercellular adhesion molecule-1 and its ligands. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;108 Suppl 1:52-54.
167. Mukai HY, Ninomiya H, Ohtani K ve ark. Major basic protein binding to thrombomodulin potentially contributes to the thrombosis in patients with eosinophilia. *Br J Haematol* 1995; 90:892–899
168. Umemoto S, Suzuki N, Fujii K ve ark. Eosinophil counts and plasma fibrinogen in patients with vasospastic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 85:715–19.
169. Ezra D, Boyd LM, Feuerstein G ve ark. Coronary constriction by leukotriene C4, D4 and E4 in the intact pig heart. *Am J Cardiol* 51:1451, 1983
170. Michelassi F, Landa L, Hill RD ve ark. Leukotriene D4: A potent coronary artery vasoconstrictor associated with impaired ventricular contraction. *Science* 217 :841, 1982
171. Jiang P, Wang DZ, Ren YL ve ark. Significance of eosinophil accumulation in the thrombus and decrease in peripheral blood in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 2015;26:101–6.
172. O’Kane M, Murphy EP, Kirby B. The role of corticotropin-releasing hormone in immune-mediated cutaneous inflammatory disease. *Exp Dermatol* 2006; 15: 143–153.
173. Schuster EH, Bulkly BH. Expansion of transmural myocardial infarction: A pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation* 1979; 60:1532-38.
174. Afiune Neto A, Mansur Ade P, Avakian SD ve ark. Monocytosis is an independent risk marker for coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86:240–244.

175. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
176. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA ve ark. Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol* 17(4):506–514
177. Verdoia M, Barbieri L, Di Giovine G ve ark. Neutrophil to lymphocyte ratio and the extent of coronary artery disease: results from a large cohort study. *Angiology* (2016) 67(1):75–82.
178. Uysal HB, Dağlı B, Akgüllü C ve ark. Blood count parameters can predict the severity of coronary artery disease. *The Korean journal of internal medicine* 2016
179. Katlandur H ,Özdil H, Keser A ve ark. Prematür akut koroner sendromlu hastalarda koroner arter hastalığı şiddeti ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *TGKD Cilt 18, Sayı 1, 2014:115-118*
180. Sun XP, Li J, Zhu WW ve ark. Impact of Platelet-to-Lymphocyte Ratio on Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology* 2016
181. Temiz A, Gazi E, Güngör Ö ve ark. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Med Sci Monit.* 2014;20:660-665.
182. LIU, Cheng-Wei, Liao ve ark. Baseline hemoglobin levels associated with one-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Acta Cardiologica Sinica*, 2016, 32.6: 656.
183. Kensey KR. The mechanistic relationships between hemorheological characteristics and cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin* 2003; 19:587-96.
184. Lee AJ, Mowbray PI, Lowe GD ve ark. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1998; 97:1467-73.
185. Gaynor JW. Use of modified ultrafiltration after repair of congenital heart defects. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 1998; 1:81-90

