



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SOL ANA KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK
FAKTÖRLERİNİN AKUT KORONER SENDROM VE STABİL
KORONER ARTER HASTALIĞI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ahmet ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

TOKAT
2012

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

**SOL ANA KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK
FAKTÖRLERİNİN AKUT KORONER SENDROM VE STABİL
KORONER ARTER HASTALIĞI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ahmet ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ataç ÇELİK**

**TOKAT
2012**

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji anabilim dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez hocalarım Dr. Ataç Çelik ve Dr. Fatih Koç'a, değerli hocalarım Dr. Köksal Ceyhan, Dr. Hasan Kadı ve Dr. Fatih Altunkaş'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım Dr. Kerem Özbek, Dr. Metin Karayakalı, Dr. Turgay Burucu, Dr. Çağrı Zorlu, Dr. Barış Aygüç'e tezimin sırasında bana destek olan Halk Sağlığı bölümü öğretim görevlisi Dr. Yalçın Önder'e ve Kardiyoloji bölümü çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım ve tezim sırasında beni destekleyen ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Ahmet Öztürk

ÖZET

Kardiyovasküler sistem hastalıkları özellikle yaşlı nüfusun daha fazla olduğu gelişmiş ülkeler ve batı dünyası başta olmak üzere dünyada en önde gelen morbidite ve mortalite sebepleri arasında yerini korumaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarına bağlı ölümlerin ise en büyük kısmını koroner arter hastalığı oluşturmaktadır. Mortalitesi ve morbiditesi bu kadar yüksek olan bir hastalıkta hastalığı önceden tespit etmek risk faktörlerini belirlemek önem arz etmektedir. Geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlenmiş olmasına rağmen yeni risk faktörlerini belirlemeye ihtiyaç vardır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar aterosklerozun vasküler yatakta lipid birikimi ile birlikte olan kronik inflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermektedir.

Biz çalışmamızda Ocak 2004 ile Nisan 2012 tarihleri arasında akut koroner sendrom (AKS), stabil angina pectoris ve diğer nedenlerle hastanemize başvurup yapılan koroner anjiyografi sonrası sol ana koroner arter (LMCA) hastalığı tanısı konulan hastaların aterosklerotik risk faktörlerini ve bu risk faktörlerinin klinik geliş tablosu üzerine olan etkisini geriye dönük araştırdık. Çalışmamızda koroner arter cerrahisi olanlar ileri dönem böbrek yetersizliği olanlar, yetersiz klinik ve laboratuvar verisi olanlar LMCA dışında diğer damarlarında ciddi lezyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. LMCA hastalığı olan hastalar AKS sonrası tanı alanlar grup 1, SAP sonrası tanı alanlar grup 2 olarak ikiye ayrıldı.

Cinsiyet açısından ($p=0.02$), aile öyküsü açısından ($p=0.02$), grup 1 ve grup 2 hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Laboratuvar parametrelerinden ise LDL değerleri açısından ($p=0.03$), nötrofil değerleri açısından ($p=0.005$), lenfosit değerleri açısından ($p=0.04$), monosit değerleri açısından ($p=0.01$) hemoglobin değerleri açısından ($p=0.005$), RDW değerleri açısından

($p=0.03$), n6trofil/lenfosit oranı açısından ($p=0.01$) grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen veriler benzer çalışmalardaki verileri desteklemekte olup, 6zellikle neutrofil/lenfosit oranının AKS hastaları lehine y6ksek olması gelecekte bu hastaları 6n g6rmede 6nemli yer tutacağını d6ř6nmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, koroner anjiyografi, sol ana koroner arter hastalığı, kardiyovask6ler sistem

Destekleyen kurumlar: GOP 6niveritesi kateter laboratuvarı arşivi ve hastane entegre bilgi sistemi

ABSTRACT

Cardiovascular diseases remain the leading morbidity and mortality causes in the world especially in developed countries where elderly population is predominant. Coronary artery disease accounts for the major part of deaths due to cardiovascular diseases. An early diagnosis is important in determining the risk factors associated with this disease which has such high mortality and morbidity rates. Although major risk factors of the disease have been revealed based on extensive epidemiological studies, additional risk factors need to be found. Epidemiological studies conducted showed that atherosclerosis is a chronic inflammatory disease accompanied by lipid accumulation in vascular endothelial.

In the present study, we retrospectively studied the atherosclerotic risk factors and their effects on clinical prognosis in patients diagnosed with left main coronary artery (LMCA) disease after coronary angiography who presented with acute coronary syndrome (ACS), stable angina pectoris and various other reasons to our hospital in January 2004 and April 2012 period. The patients with coroner artery bypass surgery advanced renal failure, insufficient clinical and laboratory data and patients with serious lesions in veins other than LMCA were excluded. Patients with LMCA disease were divided into two groups; i.e. the ones whose diagnoses were done after ACS (Group 1) and the ones who had diagnoses after stable angina pectoris (Group 2).

There were significant differences for gender ($p=0.02$) and family history ($p=0.02$) between Group 1 and Group 2. Regarding laboratory parameters, on the other hand, there were significant differences between Group 1 and Group 2 for LDL levels ($p=0.03$), neutrophyl levels ($p=0.005$), lenfocyte levels ($P=0.04$), monocyte levels ($p=0.01$), hemoglobin levels ($P=0.005$), RDW levels ($p=0.03$) and neutrophyl/lenfoctye ratio ($p=0.01$).

In conclusion, the findings of the present study support the results of the previous similar studies. In specific, we consider that higher neutrophyl/lenfocyte ratios in ACS patients can be used in future for early diagnosis of the disease.

Key words: Acute coronary syndrome, coronary angiography, left main coronary artery, cardiovascular disease

Supporting units: GOP University Catheter Laboratory Archive and hospital integrated information system.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Koroner arter anatomisi.....	2
2.1.1 Sağ koroner arter.....	2
2.1.2 Sol ana koroner arter.....	3
2.1.3 Sol ön inen arter.....	3
2.1.4 Sirkümfleks arter.....	4
2.2 Ateroskleroz	4
2.3 Aterogenez Oluşumu.....	5
2.4 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III)	7
2.4.1 Lipid Risk Faktörleri.....	9
2.4.2 Lipid Dışı Risk Faktörleri.....	11
2.5 Koroner arter hastalığı.....	14
2.6 Kararlı Angina Pektoris.....	14
2.6.1 Tanı	15
2.6.2 Laboratuvar Testleri.....	16
2.6.3 Kardiyak İncelemeler.....	16
2.7 Akut koroner sendromlar.....	19
2.7.1 Epidemiyoloji.....	22

2.7.2 Patofizyoloji.....	23
2.7.3 Anamnez ve Klinik	25
2.7.4 Fizik muayene.....	27
2.7.5 Laboratuvar	29
3. MATERYAL VE METODLAR.....	34
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
5. BULGULAR.....	36
5.1 Aterosklerotik risk faktörlerinin gruplar üzerine etkisi	36
5.1.1 Cinsiyetin gruplar üzerine etkisi	36
5.1.2 Yaş risk faktörünün gruplar üzerine etkisi.....	37
5.1.3 Diyabetin gruplar üzerine etkisi.....	37
5.1.4 Dislipideminin gruplar üzerine etkisi	37
5.1.5 Aile öyküsünün gruplar üzerine etkisi	37
5.1.6 Hipertansiyonun gruplar üzerine etkisi.....	37
5.1.7 Sigara öyküsünün gruplar üzerine etkisi.....	38
5.2 LV çapları ve ejeksiyon fraksiyonu açısından grupların karşılaştırılması	39
5.3 LMCA'da lezyon ciddiyeti açısından grupların karşılaştırılması	40
5.4 Lezyon yeri açısından LMCA hasta gruplarının karşılaştırılması.....	41
5.5 Laboratuvar parametreleri açısından grupların karşılaştırılması.....	42
5.6 Yaş gruplarına göre grupların karşılaştırılması	44
6. TARTIŞMA	45
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
8. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

5-FU : 5-florourasil

ACC/AHA: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti

AKS: Akut koroner sendrom

AMİ: Akut miyokard infarktüsü

CCS: Kanada kalp cemiyeti sınıflaması

CK MB : Kreatinin kinaz miyokardiyal bandı

CK: Kreatin kinaz

CK-MB: Kreatin kinaz-MB

DM: Diyabetes mellitus

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyogram

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

JNC: Yüksek tansiyon saptama, tarama ve tedavi ulusal komitesi

KABG : Koroner by-pass grefti

KAH: Koroner arter hastalığı

KVS : Kardiyovasküler sistem

LAD : Sol ön inen arter

LBBB : Sol dal bloğu

LCx : Sol sirkümfleks arter

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LMCA: Sol ana koroner arter

Mİ: Miyokard infarktüsü

MRI : Magnetik rezonans inceleme

NCEP : Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NSTEMI : ST elevasyonsuz miyokart infarktüsü

PDA : Posterior inen arter

PKG : Perkütan koroner girişim

RCA :Sağ koroner arter

SAP : Stabil angina

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

STEMI :ST elevasyonlu miyokart infarktüsü

TEKHARF : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TIMI: Miyokard infarktüsünde tromboliz

Tn I:Troponin I

Tn T: Troponin T

UAP: Unstabil angina

WPW : Wolff Parkinson White

TABLolar

- Tablo 1 Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III)**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Tablo 2 Kararsız angina'da Braunwald Sınıflandırması**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Tablo 3 Miyokard infarktüsünün değişik tiplerinin klinik sınıflaması**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Tablo 4 Akut KAH varlığında semptom ve bulguların AKS'mu gösterme olasılığı
.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Tablo 5 : Akut koroner sendromları taklit edebilen kardiyak ve nonkardiyak nedenler
.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Tablo 6 : Belirgin iskemik kalp hastalığı yokluğunda troponin yüksekliğinin nedenleri.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Tablo 7 Hasta gruplarının demografik özellikleri.**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Tablo 8 LV boyutları ve ejeksiyon fraksiyonunun gruplar arasında karşılaştırılması
.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Tablo 9 Sol ana koronerde lezyon yerine göre hastaların karşılaştırılması**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Tablo 10 LMCA'da lezyon yerine göre gruplar arasında karşılaştırma**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Tablo 11 Hasta gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Tablo 12 Yaş gruplarına göre grupların karşılaştırılması**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVS) dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. KVS hastalıklarına bağlı ölümlerin en büyük kısmını ise koroner arter hastalığı (KAH) oluşturmaktadır. Tüm dünyada yapılan çalışmaların meta-analizleri KVS hastalıklarına bağlı ölüm oranının giderek yükseleceğini göstermiştir. Birleşik Devletlerde ve diğer gelişmiş batı Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalar sonucu önüne geçilebilecek ve bu kadar yüksek oranda ölüme sebep olan başka bir hastalık tanımlanmamıştır (1, 2).

1990 yılından itibaren ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının verilerine göre ülkemizde 2 milyonu aşkın KAH hastası olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada KAH'a bağlı ölüm % 42,5'lik bir oranla tüm nedenler içerisinde en yüksek dilimi oluşturmaktadır (3). Gelişmiş ülkelerde yıllık KAH mortalitesinin 45 yaş üstü erkeklerde 0.02-0.09, kadınlarda 0.006-0.03 arasında olduğu, TEK HARF çalışmasına göre ise aynı yaş grubunda KAH'a bağlı mortalite oranı erkeklerde 0.09, kadınlarda 0.05 olduğu saptanmıştır. Ülkemiz KAH'a bağlı mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya ve Estonya'dan sonra üçüncü sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktadır (3).

Görüldüğü gibi KAH günümüzde ciddiyetini koruyarak artmaktadır. Geçen her gün yüksek maliyetli bu hastalık, üzerinde önemle durulması gereken dünya çapında bir sağlık sorunu olarak yerini almıştır. Biz yaptığımız geriye dönük çalışmamızda sol ana koroner arter (LMCA) hastalığı risk faktörlerini ve bunların hastalığın klinik başvuru tabloları üzerine olan etkilerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Koroner arter anatomisi

Sağ ve sol aortik sinüsten sırasıyla sağ koroner arter (RCA) ve LMCA çıkar. RCA aortadan dik açıyla çıkarken, LMCA keskin bir açıyla çıkar. Nadiren anterior desendan arter (LAD) ve sirkumfleks arter (LCx) çift lümenlidir (4). Normal koroner anatomi tanımlayan bazı anatomik kriterler ise şunlardır;

- Her iki koroner arterin kendine ait sinüs valsavadan köken alması,
- RCA sağ atrioventriküler olukta seyretmesi,
- LMCA, LAD dalı ile anterior interventriküler olukta ve LCx dalı ile sol atrioventriküler olukta seyretmesi,
- Arka inen arterin (PDA) sağ ve sol koroner arterden çıktıktan sonra posterior interventriküler olukta seyretmesi,
- Majör koroner dalların epikardiyal seyretmesi,
- Koroner arterlerin kapiller düzeyde sonlanması

2.1.1 Sağ koroner arter

RCA, anterior sinüs valsavadan ayrılır ve sol ventrikül posterior duvarına doğru seyreder. RCA yan dal olarak konus arteri, sinüs nodu arteri ve akut marjin dallarını vermektedir. Konus arter dalı tüm popülasyonun % 50 ile % 60'ında RCA'dan çıkan ilk daldır. Diğer yandan hastaların 1/3'ünde konus arteri aortadan direkt çıkar. Genelde RCA proksimalinden veya conus arterinden çıkan desendan septal arter infundubular septumu besler. RCA'nın çok sayıda marjinal dalı ise geriye kalan sağ ventrikül serbest duvarını besler. En büyük marjinal dal kalbin tabanından apeksine doğru seyreden akut marjin dalıdır. RCA atrioventriküler (AV) oluktan

kalbin arka yüzüne dönüp % 85-90 PDA'yı verir. Arterin dik açılı ile dallanıp arka interventriküler oluğa girdiği noktaya crux denir. RCA sağ ventrikülün ön 2/3'ü kalbin sağ kenarı, interventriküler septumun arka 1/3'ü ve posteromedial papiller kası besler. Kalbin ritim ve ileti merkezleri olan sinoatrial (SA) nodun % 60'ı RCA'dan % 40'ı LCx den, AV nodun ise % 80'i RCA'dan % 20'si LCx den beslenmektedir (5, 6).

2.1.2 Sol ana koroner arter

Sol sinüs valsaldan çıktıktan sonra epikardiyumda çok kısa mesafede seyreder. İlk 1-2 cm'si LMCA adını alır. AV oluğa ulaşınca LCx ve LAD olarak ikiye ayrılır. Bu ayrımın olduğu yerden bazen intermediet arter çıkar ve LCx optus marjinal dalına paralel seyreder (5, 6).

2.1.3 Sol ön inen arter

Önce anterior interventriküler olukta oblik olarak apekse doğru uzanırken seyri boyunca bazen bazı hastalarda miyokart içinde görülür ki bu tabloya miyokardial bridge denir. LAD interventriküler septumun ön 2/3'ünü sol ventrikülün anterior ve lateral duvarını, anterolateral papiller kasın bir kısmını ve sağ ventrikülün anteromediyal bölümünün 1/3'ünü besler (5, 6).

2.1.4 Sirkümfleks arter

Sol ana koroner arterden ayrıldıktan sonra AV oluk içinde sola doğru kıvrılarak ilk büyük ventrikül dalı olan optus marjinalleri verir. Bu dal ventrikül lateral duvarı boyunca apekse doğru gider ve buna paralel LCx'den küçük 6-7 adet dal daha çıkar. İnsanların % 35'inde LCx anteriorundan SA nod arteri çıkmaktadır (5, 6).

2.2 Ateroskleroz

Ateroskleroz kan lipitlerinden başta düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) olmak üzere lipoprotein parçacıklarının vasküler intima tabakasında birikmesi ile birlikte sitokinlerin, büyüme faktörleri, monosit-makrofaj, T lenfosit, düz kas hücresi ve fibroblast benzeri hücrelerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir süreçtir. Kronik stabil KAH'da sorumlu lezyonlarda genellikle ateroskleroz baskınken, akut koroner sendromlarda (AKS) trombus oluşumu ön plandadır (7).

Arterlerde kalınlaşma ve esneklik kaybıyla karakterize olan arteriyoskleroz, vasküler yapıda üç farklı patolojiye yol açmaktadır. Bunlardan en önemli olanı lezyonun santralinde lipidden zengin çekirdek içeren intimada yağlı fibröz plak şeklinde biçimlenmenin olduğu aterosklerozdur. Diğer ikinci morfolojik form ise mükümler arterlerin orta tabakasında kalsifikasyonla karakterize Mönckeberg'in mediyal kalsifik sklerozisidir. Daha çok orta çaplı arterlerde ve 50 yaş üzerinde görülen bu patolojide damar lümeni etkilenmediği için stenoza nadiren neden olur. Son olarak üçüncü patolojik formasyon ise, küçük arter ve arteriyolleri tutan arteriyosklerozdur. Tüm vücuda yaygın olarak küçük damarlarda görülen bu üçüncü tip patolojiye sebep olan faktörler arasında en önemlileri hipertansiyon ve diyabettir (8).

Ateroskleroz, daha çok sıklıkla aorta, karotis arter, koroner arterler ve serebral arterler dahil olmak üzere orta-büyük arterlerde görülür. Ateroskleroza karşı arteria torasica interna gibi bazı arterler ise dirençlidir. Ateroskleroz vasküler yapılarda diffüz değil fokal ve vasküler dallanma noktalarında lezyon oluşturur (37).

2.3 Aterogenez Oluşumu

Aterosklerozun altta yatan nedenlerinden bu gün için üzerinde en fazla durulan konu hasara karşı cevap hipotezidir (9). Ross'un ortaya attığı bu hipotezde oluşan endotel disfonksiyonuna tekrarlayan ve kronik endotel hasarı neden olmaktadır. Endotel disfonksiyonu sonucu intima tabakasının antitrombotik yapısı ve seçici geçirgen özelliği bozulur. Anatomik ve işlevsel olarak bozulan intima tabakasında inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi olarak tanımlanan aterosklerotik plak oluşumu gerçekleşir. Endotelde subintimal bölgeye lökosit adezyonunun artması, vazoaktif madde ve growth faktörlerin salınması, endotel disfonksiyonu sonucu gelişen endotel permeabilite değişikliğinin önemli göstergesidir (9).

Endotelyal plazma membranında kolesterol/fosfolipid oranı yükseldiği zaman membran viskozitesi artmaktadır. Viskozite artışı endotelyal permeabilite artışına neden olur. Kan lipit düzeyi arttığı zaman permeabilitesi bozulan ve işlevsel disfonksiyon gelişen endotelde monosit adezyonu oluşur. Hasarlı endotele yapışan monositler LDL'yi alıp subendotele götürerek orada köpük hücrelerini oluşturmak üzere makrofaj formasyonuna uğrarlar. Oksidatif olarak modifiye olmuş LDL partikülleri farklı yollarla aterogeneze katkıda bulunmaktadır (9).

Damar endoteli tek sıra halinde kana geçirgen olmayan aktif bariyer, endokrin, parakrin, otokrin ve hemostatik vasküler multiple fonksiyonları olan bir organdır (10-13). Oksidatif stres, mekanik, hemodinamik etkiler sonucu işlevsel fonksiyonu bozulan intimanın kaygan, parlak yüzeyli vazodilatasyona eğilimli endotel yapısı bozulur (11, 14). Yukarıda bahsedildiği gibi endotel hasarından sonra, monositler permeabilitesi bozulan endotel hücrelerinin arasından kemotaktik mediyatörler aracılığı ile subendotelyal bölgeye göç ederek burada köpük hücrelerini

oluşturmak üzere makrofajlara transforme olurlar. Oluşan bu makrofajlar çöpçü hücre reseptörleri ile modifiye ve okside LDL'yi alırlar ve köpük hücrelerini oluştururlar (15). Takibinde endotelde mekanik hasar oluşursa subendotelyal alana trombosit kümelenmesi ile trombüs oluşur ki buda akut koroner olaylardan sorumlu tutulmaktadır. Kan lipit seviyeleri yüksek devam ettiği sürece bu kısır döngü devam ederek makroskopik olarak yağlı çizgilenme denilen ileride gelişecek olan aterom plağının öncü lezyonlarını oluştururlar (9).

Aterom plağı dört farklı değişikliğe uğrayarak komplike plak denilen durumuna dönüşür. Bunlar fokal veya masif kalsifikasyon, luminal yüzeyin fissürleşmesi veya ülserasyonu ile plağın rüptürü, fissürleşmiş veya ülsere lezyonların üzerine trombüs gelişmesi, plak içine kanamadır (9).

Ateromatöz plaklar erken dönemlerde daha çok aort kapağı halkasında, inen torasik aortun arka duvarında ve interkostal arterlerin orifislerine yakın olma eğilimindedirler (9). Aterom plaklarının tutulum sıklığı ve yaygınlığının azalan sıraya göre lokalizasyonları alt abdominal aorta, koroner arterler, popliteal arterler, inen torasik aorta, internal karotid arterler ve Willis poligonudur (9).

2.4 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi, asemptomatik kişilerde KAH'ın önlenmesi primer koruma, belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi sekonder koruma için gereklidir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), KAH'ın risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (16).

2.4.1 Lipid risk faktörleri

LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi.

2.4.2 Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- I. Hipertansiyon
- II. Sigara
- III. Diyabetes Mellitus
- IV. Obezite
- V. Fiziksel inaktivite
- VI. Aterojenik beslenme
- VII. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- I. Yaş
- II. Erkek cinsiyet
- III. Ailede erken KAH öyküsü

C. Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (53):

- I. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
- II. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü
- III. Sigara
- IV. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
- V. Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dl)
- VI. Yüksek LDL kolseterol (LDL ≥ 130 mg/dl)

D. Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzunda yer alan koroner kalp hastalığı risk faktörlerini ise (54):

- I. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
- II. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
- III. Sigara
- IV. Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
- V. Hiperkolesterolemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl)
- VI. Düşük HDL-kolesterol değeri (< 40 mg/dl)
- VII. Diabetes mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, KAH varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır)

Diğer ateroskleroza neden olan nadir risk faktörleri ise hemostatik, enflamasyon ve yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hsCRP), enflamasyonun diğer belirteçleri, homosistein, lipoprotein(a) dir.

2.4.1 Lipid risk faktörleri

Yapılan çalışmalar sonucu aterosklerotik KAH'a bağlı mortalitenin total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe arttığı gösterilmiştir (17). Aynı şekilde Framingham verileri ile de KAH ve kolesterol arasındaki ilişki iyice kuvvetlendirilmiştir (17).

Tablo 1 : Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III)

	Total kolesterol mg/dl	LDL kolesterol mg/dl	Trigliserit mg/dl
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	<150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	>240	160-189	200-499
Çok yüksek		>190	>500

NCEP ATP III'den uyarlanmıştır.

2.4.1.1 Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL)

Yapılan çalışmalar sonucu düşük LDL seviyelerinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (15). Bundan dolayı NCEP, lipid düşürücü tedavide primer hedef olarak LDL kolesterolün düşürülmesini ön görmüştür (18). Son yapılan çalışmalarda LDL'nin proinflamatuvar bir ajan olarak ateroskleroza neden olduğu gösterilmiştir (19).

2.4.1.2 HDL Kolesterol Düşüklüğü

Yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, plazma HDL kolesterol düzeyi ile KAH gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır (20). Düşük HDL düzeylerine başta genetik faktörler

olmak üzere edinsel olarak yaşam tarzı değişiklikleri, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı neden olmaktadır (21-23).

2.4.1.3 Trigliseridler

Prospektif epidemiyolojik çalışmaların çoğunda plazma trigliserid düzeyinin, gelişebilecek KAH'ı öngörmede önemli olduğu gösterilmiştir. Trigliseridlerle KAH ilişkisi büyük oranda diyabet, obesite, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerin varlığıyla birliktelik gösterir (24).

2.4.2 Lipid Dışı Risk Faktörleri

2.4.2.1 Hipertansiyon

Aterosklerotik KAH için majör risk faktörü olan hipertansiyon aterosklerotik hastalıklara endotel fonksiyonunu bozarak, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyerek, miyokardiyal duvar gerilimini ve oksijen ihtiyacını artırarak neden olabilir. Framinham Kalp çalışmasında normalin üst sınırında kan basıncı bile düşük seviyelerdeki kan basıncı ile karşılaştırıldığında aterosklerotik KAH riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir (25). Yüksek Tansiyon Saptama, Tarama Ve Tedavi Ulusal Komitesi (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC 7) erişkinlerde kan basıncını sistolik 120 mmHg'den düşük, diastolik 80 mmHg'den düşük olmasını normal; 120-129 mmHg sistolik 80-89 mmHg diastolik kan basınçlarını pre-hipertansiyon olarak kabul etmektedir.

2.4.2.2 Sigara

İçilen sigara miktarı ile aterosklerotik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Miyokart infarktüsü ve kardiyak ölüm

riskini sigara içmeyenlere göre erkeklerde 2.7 kadınlarda ise 4.7 kat diğer risk faktörleri ile etkileşerek sigara artırır (26).

2.4.2.3 Diyabetes mellitus

Yapılan çalışmalar neticesinde diyabet aterosklerotik KAH hastalarında cinsiyetten bağımsız olarak riski 2-8 kat artırmakta ve tüm dünyada diyabetli koroner arter hastalarının % 75'i KAH'dan kaybedilmektedir (18, 27, 28). Diyabetik hastalarda KAH klinik olarak bulgu vermeden çok önce başlar ve bu hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler hadiseler diyabet olmayanlara göre çok daha yüksek seyretmektedir (29). Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) diyabetik hastalarda normale yakın açlık kan şekeri seviyeleri ve normalin \leq %1'inden daha az yüksek seviyelerde HbA1c seviyelerini tedavi hedefi olarak belirlemiştir (27).

2.4.2.4 Obesite

AHA tarafından aterosklerotik majör risk faktörü olarak tanımlanan obesite bütün dünyada giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmektedir (30-32). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasına göre obezitenin sıklığı yetişkin erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür. Yüzde onluk bir kilo kaybı bile, kan basıncı, kolesterol ve kan şekerinde anlamlı düzelmelere yol açabilmektedir (33).

2.4.2.5 Fiziksel İnaktivite

KAH'ın diğer bağımsız risk faktörlerinden biride fiziksel inaktivite olup aterosklerotik vasküler hastalıklar açısından riski 2-3 kat artırmaktadır. Haftalık yapılan egzersiz süresi ile aterosklerotik vasküler hastalıklar arasında tüm nedenlere bağlı ölüm açısından ilişki gösterilmiştir (34).

2.4.2.6 Yaş ve cinsiyet

Yaş ve cinsiyet KAH için bağımsız risk faktörleri olup yaş arttıkça KAH riski ve yaygınlığı artmaktadır. Erkeklerin ateroskleroza cinsiyet olarak daha fazla yatkın olduğu ve yaş olarak erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri aterosklerotik KAH için risk teşkil ettiği ortaya konulmuştur (18).

2.4.2.7 Ailesel yatkınlık

Değiştirilemez risk faktörlerinden olan aile öyküsü birinci derece akrabalarda erken başlangıçlı KAH hikayesi olarak tanımlanan bağımsız bir risk faktörüdür (35). Aile öyküsü demek için baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce aterosklerotik KAH tanısı alması gerekmektedir (34, 38).

2.5 Koroner arter hastalığı

KAH tüm dünyada ve ülkemizde en önemli ölüm nedenidir. Miyokardın hem kontraktıl fonksiyonları ve hem de metabolik gereksinimleri için yeterli metabolik substrat ve oksijen sağlanamadığında miyokart iskemisi oluşur. Bu iskemi koroner arter darlığı varlığında iş yükünün artması, oksijen sunumunun azalması, epikardiyal ve mikrovasküler düzeyde koroner arterlerde vazokonstriksiyon veya trombotik hadiselerle kan akımının azalması sonucu oluşur (36, 37).

2.6 Kararlı angina pektoris

Angina pektoris, miyokarda oksijen sunumu ile oksijen gereksinimi arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanmaktadır. Oluşan miyokart iskemisi ağırlık hissi, baskı, yanma tarzında, eforla, emosyonel stresle artma dinlenmekle ve dil altı

nitratla geçen kısa süreli ggs ağrısına neden olur ki bu stabil angina pektoris (SAP) olarak tanımlanır (38, 39). Miyokart iskemisi sonucu oluşan ggs ağrısı tipik angina, atipik angina ve kalp dışı ggs ağrısı şeklinde sınıflandırılır (40).

2.6.1 Tanı

Kronik stabil angina tanısı iyi bir öykü yanında laboratuvar testleri ve diğer bazı spesifik kardiyak değerlendirmeler sonucu konur. Klinik pratikte tanısıl ve prognostik değerlendirmeler bir bütün olarak yapılmalıdır. Kararlı stabil KAH'da ağrının fiziksel, emosyonel stresle birlikte olması, perikardiyal bölgede hissedilmesi, kısa süreli olması, basınç, boğulma, baskı hissi şeklinde olması, istirahat ve dil altı nitratla geçmesi bize klinik olarak tanı koydurur (41, 42). Gelişen koroner ateroskleroz sonucu endotelial disfonksiyon oluşur ve fiziksel ve emosyonel stres durumlarında paradoksal vazokonstriksiyon ile kan akımını bozar ve stabil KAH'da iskemiyeye neden olur (43, 44). İskemik miyokartta anginanın miyokardın gerilmesi, metabolitlerin birikmesiyle ve pH değişiklikleri sonucu sinir uçlarının uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (45). Bu hastalarda angina atağı sırasında subendokardiyal iskemi bulguları olup EKG'de çoğunlukla ST-segment depresyonu görülür. Yine bu hastalarda ağrılı dönemlerde oluşan iskemiyeye bağlı olarak sistolik, diastolik sol ventrikül fonksiyonunda önemli değişiklikler olmaktadır (45). Bu hastalarda iskemi oluşabilmesi için bir veya daha fazla sayıda koroner arterde % 70 ve üzerinde tıkayıcı lezyon olması gerekmektedir (42, 46, 47).

2.6.2 Laboratuvar Testleri

Yapılan laboratuvar tetkikleri olası iskemiyeyi saptamakla birlikte, iskemiyeye zemin hazırlayan hemogloblin ile tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmeli, beyaz

küre sayısı ve diğer iskemi ile uyumlu olabilecek rutin tetkikler çalışılmalıdır (48). AKS şüphesiyle gelen tüm hastalara serum kreatinin düzeyi, elektrolit değerleri, troponin veya kreatinin kinaz miyokardiyal bandı (CK MB) ölçümü çalışılmalıdır. Kreatinin ve elektrolit değerleri ile böbrek fonksiyonları yapılacak işlem öncesi değerlendirilmiş olur, kardiyak markerlarla ise miyokart hasarı saptanmış olur. Yine bu hastalarda çalışılacak rutin tetkikler arasında açlık plazma glukozu ile açlık lipid profili değerlendirilerek, hastanın risk profili tayin edilmeli ve tedaviye yön verilmelidir (49, 50).

2.6.3 Kardiyak incelemeler

2.6.3.1 Elektrokardiyografi (EKG)

Göğüs ağrısı ile acil servise veya polikliniğe başvuran tüm hastalara 12 kanallı istirahat EKG'si çekilmelidir. Çekilen EKG'de şiddetli göğüs ağrısı olduğunda bile değişiklik olmayabilir bu bize iskemi tansını dışlattırılmaz. Diğer yandan bu hastalarda ağrı sırasında çekilen EKG önemlidir. Çünkü ağrı sırasında gelişen T dalga ve ST segment değişiklikleri iskemi açısından önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda angina atağı sırasında, sıklıkla subendokardiyal iskemiye bağlı olarak ST-segment depresyonu izlendiği gösterilmiştir (39, 51).

2.6.3.2 Egzersiz stres testi

Bu test ile KAH açısından duyarlılık ve özgüllük oranı sırası ile ortalama % 68 ve %77'dir (52). Egzersiz stres testin kullanılmadığı ve yeterli veri sağlayamadığı sol dal bloğu (LBBB), pacemaker ritmi ve Wolff Parkinson White (WPW) sendromunda alternatif tanı yöntemleri kullanılmalıdır. Efor testi değerlendirilirken baz alınan kriterler, efor sırasında oluşan EKG değişiklikleri, iş

yükü, kalp hızındaki artma ve kan basıncı yanıtı, egzersizden sonraki kalp hızının normale dönüşü ve işlem sırasında oluşacak iskemik semptomlardır (53).

2.6.3.3 Görüntüleme stres testi

En sık kullanılan yöntemler ekokardiyografi ve miyokart perfüzyon sintigrafisidir. Hem miyokart perfüzyon sintigrafisi hemde ekokardiyografi efor test ve farmakolojik efor testi ile birlikte kullanılabilir. Görüntüleme teknikleri eşliğinde yapılan efor testlerinin bir takım avantajları bulunmaktadır. Bunlar tanısal üstünlük, iskemi lokalizasyonu ve boyutunu belirleme, egzersiz yapamayanlarda kullanılabilme gibi normal efor testine göre avantajları vardır. Yine perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter bypass greft (KABG)'i olan hastalarda iskemi alanının ve boyutunu belirlemede normal efor testinden daha anlamlı klinik veri sağlamaktadır (54). Meta-analize bağlı olarak, egzersiz ekokardiyografisinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla, % 80-85 ve % 84-86 olarak bildirilmektedir (55, 56).

2.6.3.4 Miyokart perfüzyon sintigrafisi

SPECT perfüzyon sintigrafisi, görece bölgesel miyokardiyal kan akışını yansıtan, bölgesel radyoaktif madde tutulum görüntüleri oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. İşlem sırasında oluşan miyokart hipoperfüzyonunda efor esnasında radyoaktif madde tutulumu, dinlenme esnasındaki tutulumdan daha azdır. SPECT'in efor testine göre duyarlılık ve özgüllük oranı daha yüksektir. Egzersizle yapılan sintigrafinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırası ile ortalama olarak %85-90 ve %70-75'tir (56-58). Efor yapamayan hastalara miyokart oksijen tüketimini artıran ve eforlu egzersizin etkisini oluşturan tedrici olarak dozu artırılan dobutamin ve etkisi kısa süren semptomimetikler verilerek bu test yapılır. İşlem sırasında adenozin ve

dipiridamol ek ilaç olarak kullanılarak perfüzyonun arttığı normal koroner arter segmenti ile perfüzyonun azaldığı hastalıklı koroner segmenti arasında zıtlık oluşturulur (57).

2.6.3.5 Ekokardiyografi

KAH olan hastalarda klinik başvuru sonrasında yapılan dinlenme esnasındaki ekokardiyografi ile kalp kapak hastalığı yada hipertrofik kardiyomiyopati, bölgesel duvar hareket kusuru doğumsal anomaliler, sistolik ve diastolik sol ventrikül fonksiyonları, protez kapaklar, kalp boşluklarında kitle gibi bir çok durum değerlendirilir (55).

2.6.3.6 Stresle kardiyak manyetik rezonans

Dobutamin gibi semptomimetik ajanlarla yapılan kardiyak manyetik rezonans stres testi, iskemiyle birlikte oluşan bölgesel duvar kasılma kusuru, ve perfüzyon anormalliklerini saptar. Diğer yandan bu testin duyarlılık ve özgüllüğü dobutaminle stres ekokardiyografisine benzerdir (59).

2.6.3.7 Bilgisayarlı tomografi (BT)

Özellikle çok kesitli BT'nin koroner arterlerde kalsiyum varlığını saptama ve kalsifikasyonun yoğunluğunu belirleyerek koroner lezyonları öngörebilmektedir. KAG ile karşılaştırıldığında KAH saptanmasında duyarlılık ve özgüllüğü 64 detektör kullanılanlarda sırası ile % 90-94 ve % 95-97 olarak bildirilmektedir (60, 61).

2.6.3.8 Koroner anjiyografi

KAG stabil KAH olan hastalarda arter lümeninde darlık olup olmadığını varsa ciddiyetini ve lezyonun özellikleri hakkında bilgi veren günümüzdeki en önemli tanısal araçtır. Elektif tanısal işlem sırasında koroner anjiyonun majör komplikasyon oranı % 1-2 olup minör komplikasyon oranı ise % 0.1-0.2' dir (62).

2.7 Akut koroner sendromlar

AKS, miyokart infarktüsü (Mİ), kararsız angina (UAP), ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ), ST elevasyonu olmayan miyokart infarktüsü (NSTEMİ) ve ani kardiyak ölümden oluşan klinik tablodur (63). Bunlardan UAP ve NSTEMİ birbiriyle patogeneze ve klinik açılarından benzerlik göstermektedir. Fakat NSTEMİ'de iskeminin şiddeti, yaygınlığı, süresi UAP'a göre daha fazladır ve miyokart hasarı ile sonuçlanır.

UAP tanım olarak minimal efor veya istirahatte olan, 20 dakikadan daha uzun süren ve son 2 ay içinde başlayan ağrının şiddeti ve süresinin giderek artması olarak tanımlanır (64). Mevcut klinik ile başvuran hastalarda kardiyak biyomarker pozitif olanlar NSTEMİ olarak adlandırılır. UAP ve NSTEMİ'ye EKG'de ST segment depresyonu veya belirgin T dalgası negatifliği ve/veya biyomarkerların pozitif olması eşlik edebilir (65). Diğer yandan STEMİ'de ise akut tromboz tabloya hâkimdir ve EKG'de sürekli ST elevasyonu mevcuttur. Mevcut kliniğin oluşması ve total olarak koroner damar tıkanmasından yaklaşık 15-30 dk sonra miyokart nekrozu subendokardiyumdan subepikarda doğru oluşmaya başlar (65). NSTEMİ'de trombositten zengin beyaz trombüs hâkimdir ve koroner arterlerde tam tıkanıklık yoktur (66). UAP ve NSTEMİ hastalarında birinci ayda ölüm veya reinfarktüs oranı yaklaşık % 10 civarındadır. NSTEMİ hastalarında günümüzde modern medikal tedaviye rağmen yapılan çalışmalarda % 35-50 oranında tekrarlayan iskemik hadiselerin geliştiği gösterilmiştir (66, 67). Bu hastaların çok büyük kısmında patolojik Q dalgası görülmemekle birlikte sadece % 2-15 arasında bir vakada patolojik Q dalgası görülmektedir (63). Braunwald ve arkadaşları tarafından geliştirilen UAP sınıflaması aşağıdaki tabloda görülmektedir (68, 69). Braunwald

sınıflaması semptomların şiddetine, UAP'ın ortaya çıktığı klinik durumlara ve tedavi esasına dayanır. Troponin seviyelerini içerecek şekilde güncelleştirilmiştir (70).

Tablo 2 : Kararsız angina'da Braunwald sınıflandırması

1. Şiddetine göre
a) Sınıf I: Yeni başlayan şiddetli angina veya akselere angina, istirahat ağrısı yok
b) Sınıf II: Son 1 ay içinde istirahat anginası var, ancak son 48 saat içinde ağrı yok
c) Sınıf III: Son 48 saat içinde olan istirahat halinde angina

2. Klinik duruma göre
a) A (Sekonder angina): Miyokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar mevcut
b) B (Primer angina): Miyokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar yok
c) C (Postinfarkt anjina): Akut Mİ sonrası 24 saat ile 2 hafta içinde gelişen angina

3. Tedavi yoğunluğuna göre
a) Kronik kararlı angina için tedavi almayan veya minimal tedavi alanlarda görülen angina
b) Kronik kararlı angina için standart tedavi alırken oluşan angina
c) İntravenöz nitrat dahil maksimal anti-isemik tedaviye rağmen ağrısı olanlar

4. EKG değişikliklerine göre
Ağrı sırasında geçici ST-T değişikliği olanlar ve olmayanlar.

5. Troponin değerlerine göre ölüm/infarktüs riski tahmini
Braunwald sınıflamasına göre Klas III B sınıfında olan hastalarda;
a) Troponin negatif ise 24 saat içinde <%1, 30 gün içinde <%2, 6 ay içinde <%5
b) Troponin pozitif ise 24 saat içinde %5, 30 gün içinde %15–20, 6 ay içinde %25 ölüm/infarktüs riski vardır.

Circulation 1989;80:410-14 den uyarlanmıştır.

2.7.1 Epidemiyoloji

Uzun yıllardan beri yapılan epidemiyolojik çalışmalar, tüm dünyada KAH sonucu meydana gelen ölüm oranının giderek artacağını öngörmektedir (71). Amerika birleşik devletlerinde yıllık olarak bir milyon civarında akut MI görülmekte ve bu vakaların yaklaşık % 40'nın kaybedildiği tespit edilmektedir (1, 72). Tüm AKS tanısı ile acil servise başvuran ve tedavi altına alınan hastalar taburculuk esnasında yapılan istatistiki sonuca göre bu hastaların %30 oranında STEMI, %25 oranında NSTEMI, ve kalan %38'nin ise UAP tanısı aldığı tespit edilmiştir. NSTEMI tanısını koymak STEMI'ye göre daha zordur. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, gelişen modern medikal tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri sonucu STEMI tablosunun azaldığını, NSTEMI'nin ise arttığını göstermiştir (73, 74).

AKS hastalarında hastane içi mortalite sırası ile STEMI ve NSTEMI'de % 7 ve %5'dir. STEMI lehine olan bu oran taburculuktan sonraki 6. ayda eşitlenir ve oran sırasıyla % 12 ve % 13 dür. Oysa uzan zaman diliminde yapılan çalışmalarda dördüncü yılda bu hastaların ölüm oranları NSTEMI lehine 2 kat artmış olduğu görülmüştür (75). Bunun nedeni ise NSTEMI'li hastaların daha fazla diyabetik, kronik böbrek yetersizliği, ileri yaş ve eşlik eden daha fazla yandaş hastalıklarının olması olarak düşünülmüştür (76, 77).

2.7.2 Patofizyoloji

Aterosklerotik zeminde plak rüptürü yada erozyonu sonucu akut trombotik bir hadise gelişir ve gelişen bu durum koroner vasküler yatakta kan akımında ani ve ciddi azalma ile sonuçlanır ki biz bu hayati tehlikesi yüksek klinik tabloyu AKS olarak tanımlıyoruz. Diğer yandan daha seyrek olarak aterosklerotik zemin dışında

arterit, diseksiyon, tromboembolizasyon, konjenital anomaliler, kokain kullanımı, koroner girişime bağlı AKS tablosu oluşabilmektedir (78, 79).

Yapılan çalışmalarda AKS'nin temelini hazırlayan trombotik lezyonun tespiti yapılmıştır (80-82). Hassas ve kırılabilir plak rüptüre olduğunda açığa çıkan lipitten zengin çekirdek yapısının trombojenitesi yüksek olup fazla miktarda doku faktörü içermektedir. Bu plak üzerinde gelişen trombüs AKS'nin temelini oluşturmaktadır (83).

Plak rüptürü zeminde gelişen trombüs, STEMI hastalarında fibrinden zengin ve tam tıkaçıcıken, NSTEMI hastalarında trombositten zengin daha zengin ve tam tıkaçıcı değildir. Öte yandan trombositten zengin trombüsünden kopan küçük trombotik emboliler vasküler yatakta distale ilerleyerek küçük arterioller ve kapillerlerde tam tıkanmaya neden olarak miyokart nekrozu oluştururlar (80, 81).

Koroner vasküler yatakta kan akımına engel olacak anlamlı darlık olsun ya da olmasın bazı nonkardiyak nedenler miyokart oksijen ihtiyacında artışa neden olarak AKS'ye zemin hazırlayabilirler. Bu nonkardiyak sebepler ise ateş, taşikardi, tirotoksikoz, hiperadrenarjik durum, ani emosyonel stres, hipertansiyon, aort stenozu oksijen ihtiyacını artırırken, methmoglobinemi, hipoksi, anemi miyokarda oksijen sunumunu azaltarak iskemiye neden olurlar. Aterosklerotik vasküler hastalık açısından risk altında olan hastalarda aşırı yeme, uykusuzluk, aşırı egzersiz gibi eylemler AKS'yi provoke ettiği gösterilmiştir (84).

İskemi sonucu oluşan miyokardiyal nekroz mikroskopik düzeyde ise fokal nekroz, sol ventrikül miyokardının %10'undan az ise küçük, sol ventrikül miyokardının %10 - % 30'u arası ise orta, sol ventrikül miyokardının % 30'undan fazla bir alanı tutuyorsa büyük nekroz olarak adlandırılır. Patolojik olarak oluşan

nekrozun çoğu zaman klinik ve EKG ile zaman süreci uyuşmamaktadır. Buna örnek verecek olursak patolojik olarak iyileşme evresine gelen infarkt alanı olan bir hastada kardiyak enzim yüksekliği ve EKG değişikliği olabilmektedir. Diğer yandan yapılan çalışmalarda NSTEMI hastalarında iskemiden sorumlu miyokart alanında değişik oranlarda nekroz olduğu, bazı vakalarda ise tamamen normal olduğu saptanmıştır (80, 81).

Tablo 3: Miyokard infarktüsünün değişik tiplerinin klinik sınıflaması

- Tip 1** : Plak erozyonu, rüptürü, fissürü ve diseksiyonu gibi primer koroner olay sonucu oluşan iskemi nedeni ile olan spontan miyokard infarktüsü
- Tip 2** : Koroner arter spazmı, koroner emboli, anemi, aritmi, hipertansiyon, hipotansiyon gibi oksijen ihtiyacının arttığı veya dokuya gelen oksijen miktarının azaldığı durumlarda oluşan iskemi sonucu gelişen miyokard infarktüsü
- Tip 3** : Ölümün kan alınmadan veya kardiyak biyomarkerların, kanda ortaya çıkmasından daha önce olduğu, genelde miyokard iskemisine ait semptomların, yeni olduğu kabul edilen ST elevasyonu veya yeni gelişen sol dal bloğunun eşlik ettiği veta koroner anjiyografi veya otopside taze trombüs varlığının saptandığı, kardiyak arresti de içeren, ani beklenmedik ölüm
- Tip 4a** : Perkutan koroner girişim ile ilişkili miyokard infarktüsü
- Tip 4b** : Anjiyografi veya otopsi ile gösterilebilen stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsü
- Tip 5** : Koroner arter by-pass grefti ile ilişkili miyokard infarktüsü

J. AM. Coll. Cardiol. 2007;50:2173-2175; den uyarlanmıştır

2.7.3 Anamnez ve klinik

Göğüs ağrısı ile başvuran ve AKS şüphesi olan hastalarda semptomlar iyi sorgulanmalı, eşlik eden aterosklerotik hastalık var mı yok mu bilinmeli, hastanın kardiyovasküler risk faktörleri öğrenilmelidir (85-88). AKS'de meydana gelen anjina kronik stabil KAH'daki anjinaya benzemekle birlikte birkaç dakika ile sınırlı veya kalıcı olabilen, sol kola, boyna ya da çeneye yayılabilen retrosternal basınç veya ağırlık hissi şeklinde olup genellikle daha uzun ve şiddetlidir. Diğer yandan nadiren de olsa AKS hastaları epigastrik ağrı, hazımsızlık, batıcı tarzda göğüs ağrısı, plöretik ağrı tarzında atipik göğüs ağrısı ile başvurabilirler(89). Anginal semptomlarla başvuran hastalarda NSTEMİ olasılığını ileri yaş, erkek cinsiyet, bilinen koroner dışı aterosklerotik hastalığın varlığı, geçirilmiş Mİ, PKG, KABG, diyabetes mellitus ve böbrek yetersizliği bulunması artırır.

Tablo 4 : AKS’de risk sınıflandırması

	Yüksek olasılık (En az birinin olması)	Orta olasılık (Yüksek risk olmadan en az birinin olması)	Düşük olasılık (Yüksek - orta risk dışında birinin varlığı)
Anamnez	Bilinen KAH hikâyesi, bilinen anginayı taklit eden göğüs veya sol kol ağrısının, esas yakınma olması	Esas yakınmanın göğüsveya sol kol ağrısı olması, erkek cinsiyet, yaşın 70’in üstünde olmas, DM	Miyokard iskemisi ile uyumlu semptomlar ama orta olasılıktaki gibi değil, son zamanlarda kokain veya metamfetamin kullanımı
Fizik muayene	Hipotansiyon, KKY bulguları, geçici MY üfürümü	Kalp dışı aterosklerotik damar hastalığı	Palpasyonla oluşan göğüs sıkıntısı
EKG	Yeni ST segment deviasyonu (1 mm veya daha fazla), birçok prekordiyal derivasyonda T negatifliği	Fiks Q dalgası, 0.5-1 mm ST depresyonuT negatifliği >1 mm	Belirgin R dalgaları olan derivasyonlarda, T düzleşmesi veya 1mm’den az
Biyomarker	Yükselmiş nekroz markerları	Normal	Normal

J. AM. Coll. Cardiol. 2007;50;1-157 den uyarlanmıştır

2.7.4 Fizik muayene

İyi bir fizik muayene ile pulmoner emboli, aort diseksiyonu, valvüler kalp hastalıkları, perikardit, pnömotoraks, plevral effüzyon, pnömoni gibi AKS dışı nedenler dışlanmalıdır. Oskültasyonla perikardiyal sürtünme sesi, kapak hastalarında değişik şiddette ve paternde üfürüm, palpasyonla düzensiz nabız, ağrı, kitle

saptanabilir. Solukluk, aşırı terleme, titreme anemi, tirotoksikoz ve enflamasyon durumlarının AKS'yi tetikleyebileceğinden uyanık olunmalıdır. Anginal semptomlarla birlikte kalp yetersizliği bulguları olan, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda tanı hızlı konulmalı ve tedaviye erken başlanılmalıdır. Çünkü AKS kliniği ile başvuran hastalarda koroner arterin tam tıkanmasından 15–30 dakika sonra subendokardiyumdan subepikarda doğru miyokart nekrozu gelişmeye başlar (65).

Tablo 5 : AKS'yi taklit edebilen kardiyak ve nonkardiyak nedenler

Kardiyak	Pulmoner	Hematolojik	Vasküler	Gastrointestinal	Ortopedik
Miyokardit			Aort diseksiyonu	Özefagus spazmı	Servikal diskopati
Perikardit	Pulmoner emboli		Aort anevrizması	Özefajit	
Miyoperikardit	Pulmoner enfarktüs	Orak hücreli anemi	Aort koarktasyonu	Peptik ülser	Kaburga kırığı
Kardiyomiyopati	Pnömoni			Pankreatit	Kas hasarı
Valvüler hastalıklar	Pnömotoraks		Serebrovasküler hastalıklar	Kolesistit	Kostakondrit

ESC 2011 NSTEMI kılavuzundan uyarlanmıştır.

2.7.5 Laboratuvar

2.7.5.1 Elektrokardiogram (EKG)

Göğüs ağrısı ile başvuran ve AKS şüphesi olan tüm hastalarda başvurudan sonraki ilk 10 dk içinde ilk yapılacak tetkik istirahatte 12 kanallı EKG'dir (90). Anginal semptomları olup ST, T dalga değişikliği olmayan hastaların EKG'leri daha önce istirahat halinde çekilmiş EKG'leri mevcutsa karşılaştırılmalıdır (69, 91). Yapılan çalışmalarda ST depresyonu olan derivasyon sayısının ve depresyonun büyüklüğünün artması mevcut iskeminin ciddiyetinin ve büyüklüğünü göstermekte olup kötü prognoz kriteri olarak saptanmıştır (92). Tipik anginal semptomlarla birlikte çekilen EKG'de ardışık 2 derivasyonda 0,5 mm'den büyük ST segment depresyonu NSTEMİ lehine yorumlanır ve prognostik önem arz eder (93). EKG kayıtlarında geçici ST elevasyonu ve sonrasında olan ST depresyonu yine yüksek riskli hasta grubunu tanımlamaktadır (94). T dalgası negatifliği olan hastalara göre ST depresyonu olan hastalar aterosklerotik KAH açısından daha yüksek risk taşımakta, diğer yandan göğüs derivasyonlarında derin simetrik T dalgası negatifliği çoğunlukla LMCA veya LAD'de ciddi darlıkla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (95). Yapılan çalışmalarda acil servise anginal semptomlarla başvuran ve normal EKG'leri olup taburcu edilen hastalarda daha sonra % 5 oranında akut MI tespit edilmiştir (96, 97).

2.7.5.2 Biyokimyasal belirteçler

Miyositlerin iskemiye maruz kalması sonucu kana salınan bir takım protein yapısında biyokimyasal belirteçlerin saptanması ile miyokart nekrozu geliştiği tespit edilebilir (98). Bu biyokimyasal belirteçlerde bazı önemli spesifik özellikler olması gerekmektedir. Bunlar miyokartta yüksek oranda bulunmalı, miyokart dışı dokularda

ve serumda hiç bulunmamalı miyokart hasarını takiben süratle seruma çıkmalı, serumdaki seviyesi ise hasarın derecesi ile paralellik göstermelidir. Anginal semptomlarla birlikte tanı koyduran kanda seviyesi yükselen protein yapıdaki bu kardiyak biyokimyasal belirteçler CK-MB, Troponin T (Tn T) veya Troponin I (Tn I)'dır (63).

2.7.5.3 Kreatinin kinaz

Protein yapısındaki kardiyak enzimlerden kreatin kinaz'ın, B ve M zincirleri olmak üzere üç farklı izotipi vardır. AKS'de önemli olan form CK-MB'dir. Akut MI sonrası takriben 2 ile 4. saatte salınmaya başlar, 24. saatte pik yapar ve 36-72 saat sonra normale döner. İki farklı izotipi olan CK-MB'nin bazı çalışmalarda, CK-MB1 (serum tipi)/CKMB2 (doku tipi) oranının, tanıyı erken koymada ve tedavi erken sevk etmede önem arz ettiği gösterilmiştir (99, 100). Bazı nonkardiyak durumlarda CK-MB kan seviyesi artmış olarak bulunur. Bu nonkardiyak nedenlerden en önemlileri ise koşucular, kronik miyopatisi olan hastalardır (99, 101).

2.7.5.4 Kardiyak troponinler

İskelet ve kalp kasındaki aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi protein yapıda bulunan troponinler sağlar. Tn I, Tn T ve troponin C (Tn C) olmak üzere üç subgrubu vardır (100). Tn T iskemi sonucu miyokart hasarını izleyen 3 ile 12. saatte, Tn I ise 6 ile 12. saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24. saatte ulaşır. Tn I yaklaşık 10 gün, Tn T 14 gün kadar yüksek kalmaktadır (102). ACC/AHA risk sınıflamasına göre, NSTEMI hastalarında, kardiyak Tn T'nin 0.01-0.1 ng/ml arasında olması prognostik açıdan orta derecede riski, 0.1 ng/ml'nin üzerinde olması ise yüksek riski gösterir. Diğer yandan kardiyak Tn I için ise 0.1-1.5 ng/ml orta, 1.5 ng/ml'nin üstü, yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılır (71).

Bunun dışında bazı durumlarda kan troponin seviyeleri kardiyak olaylar dışı sebeplerle de anlamlı olabilir. Bu durumlar aşağıda tabloda belirtilmiştir.

Tablo 6 : Belirgin iskemik kalp hastalığı yokluğunda troponin yüksekliğinin nedenleri

Kardiyak travma, ablasyon, kardiyoversiyon , endomiyokardiyal biyopsi
Ağır akut-kronik konjestif kalp yetmezliği
Aort diseksiyonu
Aort kapak hastalığı
Hipertrofik kardiomyopati
Taşı- bradiartimi veya kalp bloğu
Kalp hasarı ile birlikte olan rabdomiyoliz
Pulmoner emboli, şiddetli pulmoner hipertansiyon
Böbrek yetmezliği
Stroke veya subaraknoid kanamayı içeren akut nörolojik hastalık
Amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz, skleroderma gibi infiltratif hastalıklar Miyokardit veya endo-perikarditin miyokarda yayılımı gibi inflamatuvar hastalıklar
İlaç toksisitesi veya toksinler (adriamisin, 5-FU)
Solunum yetmezliği veya sepsis gibi ciddi hastalık
Vücut yüzeyinin %30'undan fazlasını etkileyen yanıklar

ESC 2011 NSTEMI kılavuzundan uyarlanmıştır.

2.7.5.5 Miyogloblin

Miyokart hasarı sonucu en hızlı yükselen belirteç olan myoglobin hem kalp kası ve hemde iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı proteindir. Kardiyak

spesifitesi düşük olan miyogloblin iskemi sonucu ilk 30 dk ile 2 saat arasında seviyesi artar ve 12-18 saat kadar yüksek kalır (103).

2.7.5.6 Ekokardiyografi

İskemik KAH olan hastalarda kontrol ekokardiyografilerin iskeminin gerilemesi, sol ventrikül duvarındaki geçici hipokinetik ve akinetik alanlar tespit edilebilir. Diğer yandan ekokardiyografinin aort diseksiyonu, pulmoner emboli, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi durumlarda ayırıcı tanıda önemli yeri vardır (104).

2.7.5.7 Koroner anatominin görüntülenmesi

Koroner anjiyografi halen günümüzde koroner anatominin en iyi görüntülenmesini sağlayan ve tedaviye yön veren altın standart tanı yöntemidir (105). AKS'li hastalarda, BT vasküler lümeni iyi görüntüleyememekte, PKG gerektiği durumlarda zaman kaybına neden olmakta ve bu yüzden tavsiye edilmemektedir. BT ve magnetik rezonans inceleme (MRI) daha çok ayırıcı tanıda önem arzeder. Pulmoner emboli, aort diseksiyonunun ayırıcı tanısında faydalıdır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza hastanemizde 2004 Ocak ile 2012 Nisan arasında kardiyak kateterizasyon laboratuvarında KAG olup LMCA hastalığı olan hastalar dâhil edildi. Çalışmamız tek merkezli retrospektif çalışmaydı. LMCA hastalığı tanımı anjiyografik olarak vasküler lezyon ciddiyeti %50 veya daha fazla tıkanıklık tespit edilen hastalarda tanımlandı. Hastanemize Ocak 2004 ve Nisan 2012 tarihleri arasında AKS, SAP ve diğer nedenlerle başvuran hastalardan yapılan KAG sonucu LMCA hastalığı olan 320 hasta geriye dönük olarak toplandı. Bu hastaların 94 tanesinde LMCA hastalığı eş değeri olarak tanımladığımız %70 ve üzerinde LCx ve LAD lezyonu olması, 40 tanesinde KABG öyküsü olması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Hastalardan 14 tanesinin laboratuvar ve klinik verilerinin yetersiz olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Toplam 174 hasta çalışmaya alındı. Çalışmamıza alınan hastalar grup 1 ve grup 2 olarak gruplara ayrıldı. Grup 1’de 81 hasta grup 2’de 91 hasta yer almaktaydı. Anterior AMİ, inferior AMİ, NSTEMİ, UAP kliniği ile hastanemize başvuran ve KAG sonucu LMCA hastalığı tanısı alan hastalar grup 1’e dâhil edildi. Stabil KAH ve diğer nedenlerle hastanemize başvurup KAG sonucu LMCA hastalığı tanısı alan hastalar grup 2’ye dâhil edildi. Diğer yandan hasta grupları LMCA’da lezyonun yerine ve ciddiyetine göre alt gruplara ayrıldı. Hastaların hastanemize başvuru anındaki klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları ekokardiyografi bulguları hastanemiz entegre bilgi sisteminden geriye dönük olarak elde edildi. Hastaların KAG raporları ise hastanemiz kardiyoloji kateterizasyon laboratuvarı arşivinden kardiyoloji anabilim dalından izin alınarak temin edildi. Grup 1 ve grup 2’deki toplam 172 hasta hastanemize geliş klinik tablolarının mortalite ve morbidite belirleyicileri olan diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara,

aile öyküsü, yaş, cinsiyet, sol ventrikül boyutları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, beden kitle indeksi, boy, kilo, bel çevresi ve laboratuvar tetkikleri üzerine olan etkisi incelendi. Hasta entegre bilgi sisteminde çalışmaya alınan hastaların çoğunun benden kitle indeksi, boy, kilo, bel çevresi ölçümleri eksik olduğu için çalışmamızda bu veriler değerlendirilmedi.

4. İSTATİSTİK ANALİZ

2004 Ocak ile 2012 Nisan arasında hastanemize AKS, SAP ve diğer nedenlerle başvuran ve yapılan KAG sonucu LMCA hastalığı tanısı alan hastaların geriye dönük hastanemiz entegre bilgi sisteminden elden edilen verilerinin istatistiksel analizi için çalışmaya dahil edilen 172 hastada SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. SPSS programına alınan veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler Student t testi ile normal dağılım göstermeyen ve sayıları otuzun altında olan veriler ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Diğer yandan niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Elde edilen istatistiksel sonuçlarda anlamlı çıkan parametrelerin LMCA hastalığı üzerine olan etkileri Backward stepwise lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında değerlendirildi. İstatistiksel olarak p değeri 0.05 altında olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Ocak 2004 ve Nisan 2012 tarihleri arasında çalışmamıza aldığımız 172 hastanın 81 (% 47)'i AKS yani grup 1 hastası, 91 (% 53)'i SAP ve diğer nedenlerle başvuran hastalar yani grup 2 hastasıydı. Hastalarımızın yaş ortalaması erkeklerde 64 ± 10 kadınlarda 61 ± 10 idi. Toplam 172 çalışma hastamızın 134 (% 78)'ü erkek, 38 (% 22)'i kadın idi. Hastaların 11'i akut anterior MI, 14'ü akut inferior MI, 23'ü NSTEMI, 33'ü UAP, 68'i SAP ve 23'ü de diğer nedenlerle başvuran hastalardı. Çalışmamızda 48 hastada DM, 64 hastada dislipidemi, 36 hastada aile öyküsü, 100 hastada HT, 51 hastada sigara öyküsü mevcuttu.

5.1 Aterosklerotik risk faktörlerinin gruplar üzerine etkisi

5.1.1 Cinsiyetin gruplar üzerine etkisi

Grup 1'de 24 kadın ve 57 erkek hasta var iken grup 2'de 14 kadın ve 77 erkek hasta vardı. Cinsiyet açısından grup 1 ve grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.02$).

5.1.2 Yaş risk faktörünün gruplar üzerine etkisi

Grup 1'de 81 hasta olup yaş ortalaması 63.5 ± 10.0 , grup 2'de 91 hasta olup yaş ortalaması 62.6 ± 9.7 olup gruplar arasında yaş risk faktörü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.55$).

5.1.3 Diyabetin gruplar üzerine etkisi

Çalışmamızda 48 (%28) hasta diyabetik olup bu hastaların 23'ü grup 1'de 25'i grup 2'de idi. Gruplar arasında diyabetik açıdan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.89$).

5.1.4 Dislipideminin gruplar üzerine etkisi

Çalışmaya alınan hastaların 64 (%37)'ünde dislipidemi mevcut olup bu hastaların 36'sı grup 1'de 28'i grup 2'de idi. İstatistiksel olarak grup 1 ve grup 2 arasında dislipidemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.06$).

5.1.5 Aile öyküsünün gruplar üzerine etkisi

Aile öyküsü mevcut olan hasta sayısı 36 olup bu hastaların 23'ü grup 1'de 13'ü grup 2'de idi. Gruplar arasında aile öyküsü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p= 0.02$).

5.1.6 Hipertansiyonun gruplar üzerine etkisi

Yüz (% 58) hasta hipertansif olup bu hastaların 48'i grup 1'de 52'si grup 2'de bulunmaktaydı. Gruplar arasında hipertansiyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.77$).

5.1.7 Sigara öyküsünün gruplar üzerine etkisi

Elli bir (% 29) hasta sigara kullanıyordu ve bu hastaların 23'ü grup 1'de 28'i grup 2'de bulunmaktaydı. Gruplar arasında sigara içiciliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.73$). Hastaların demografik özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 7 : Hasta gruplarının demografik özellikleri

	Grup 1 N :81	Grup 2 N :91	P değeri
Yaş	64±10	63±10	0.55
Cinsiyet (E/K)	57 (% 80) 24 (% 24)	14 (% 20) 77 (% 76)	0.02
DM	23 (% 25)	66 (% 75)	0.89
Dislipidemi	36 (% 56)	28 (% 54)	0.06
Aile öyküsü	23 (% 63)	13 (% 37)	0.02
Hipertansiyon	48 (% 48)	52 (% 52)	0.77
Sigara	23 (% 45)	28 (% 55)	0.73

5.2 Sol ventrikül çapları ve ejeksiyon fraksiyonu açısından grupların karşılaştırılması

Hastalar sol ventrikül (LV) çapları ve sistolik fonksiyonları açısından gruplar karşılaştırıldı. Diastolik fonksiyonlar ise yeterli veri elde edemediğimizden dolayı değerlendirilmedi. LV diastolik çapları açısından gruplar arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.67). LV sistolik çapları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak yine anlamlı fark saptanmadı (p=0.94). LV sistolik fonksiyonları açısından anlamlı gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.67).

Tablo 8 : LV boyutları ve ejeksiyon fraksiyonunun gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P değeri
LV Dd	4.83±0.71	4.87±0.78	0.67
LV Ds	3.18±0,71	3.18±0.63	0.94
LV EF	% 53.2±9.2	% 52.4±11.7	0.67

LV Dd, Sol ventrikül diastol sonu çapı; LVDs, Sol ventrikül sistol sonu çapı; LV EF, Ejeksiyon fraksiyonu

5.3 LMCA'da lezyon ciddiyeti açısından grupların karşılaştırılması

LMCA hastalığında lezyon ciddiyeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldı. Grup 1'de 81 hasta grup 2'de 91 hasta mevcut idi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.45).

Tablo 9 : LMCA'da lezyon ciddiyetine göre hastaların karşılaştırılması

Lezyon ciddiyeti	Grup 1 N:81	Grup 2 N: 91	P değeri	X2
% 50-70	51 (% 45)	61(%55)		
% 70-90	21 (% 47)	23 (% 53)	0.45	0.66
% 90 ve üzeri	9 (% 56)	7 (% 44)		

5.4 Lezyon yeri açısından LMCA hasta gruplarının karşılaştırılması

Çalışmamızda lezyon yeri KAG raporlarına göre LMCA'da proksimalde grup 1'de 19 hasta grup 2'de 17 hasta, medialde grup 1'de 2 hasta grup 2'de 6 hasta, distalde grup 1'de 27 hasta grup 2'de 30 hasta bulunmaktaydı. Gruplar arasında lezyon yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.41).

Tablo 10 : LMCA'da lezyon yerine göre gruplar arasında karşılaştırma

Lezyon yeri	Grup 1 N : 48	Grup 2 N :53	P değeri	X2
Proksimal	19 (% 52)	17 (% 48)		
Medial	2 (% 25)	6 (% 75)	0.41	2.03
Distal	27 (% 47)	30 (% 53)		

5.5 Laboratuvar parametreleri açısından grupların karşılaştırılması

Çalışmamıza aldığımız 172 hastanın laboratuvar parametreleri açısından grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırıldı. Grup 1'deki 67 hastanın LDL ortalama değeri 118.0±58.7, grup 2'de 76 hastanın LDL ortalama değeri 137.3±47.0 olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.03). Grup 1'deki 64 hastanın nötrofil ortalama değeri 5.79±3.02, grup 2'deki 75 hastanın nötrofil ortalama değeri 4.68±1.37 olup gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0.005). Grup 1'deki 73 hastanın lenfosit ortalama değeri 1.92±0.79, grup 2'deki

83 hastanın lenfosit ortalama değeri 2.19 ± 0.85 olarak ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.04$). Grup 1'deki 73 hastanın monosit ortalama değeri 0.59 ± 0.29 , grup 2'deki 81 hastanın monosit ortalama değeri 0.49 ± 0.21 olarak ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.01$). Grup 1'deki 73 hastanın hemoglobin ortalama değeri 13.04 ± 1.89 , grup 2'deki 86 hastanın hemoglobin ortalama değeri 13.8 ± 1.79 olarak ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.005$). Grup 1'deki 73 hastanın RDW ortalama değeri 14.7 ± 1.85 , grup 2'deki 84 hastanın RDW ortalama değeri 14.2 ± 1.54 olarak ölçüldü gruplar arasında RDW açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.03$). Nötrofil/lenfosit oranı açısından grup 1'de 73 hasta grup 2'de bulunan 83 hasta karşılaştırıldı. Grup 1'de ortalama nötrofil/lenfosit oranı 3.5 ± 4.3 grup 2'de ise 2.1 ± 1.43 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.01$). Grup 1'de 73 hastanın grup 2'de 83 hastanın nötrofil/lenfosit oranı grup 1'de ortalama değeri 3.5 ± 4.3 , grup 2'de ortalama değeri 2.1 ± 1.43 olup istatistik olarak gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.01$).

Tablo 11 : Hasta gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P değeri
	N: 81	N : 91	
Glukoz	139.5±83.2	133.0±72.2	0.62
BUN	19.5±8.6	17.4±9.1	0.07
Kreatinin	1.08±0.89	0.94±0.24	0.16
Ürik asit	5.4±1.4	5.1±1.3	0.31
CRP	8.02±5.9	8.3±6.42	0.85
Total kolesterol	186.2±71.6	205.0±50.3	0.07
Trigiliserit	167.8±119.6	67.4±64.9	0.98
LDL	118.0±58.7	137.3±47.0	0.03
HDL	37.8±10.3	38.3±9.9	0.76
WBC	10523±2545	10225±2185	0.89
Nötrofil	5.79±3.02	4.68±1.37	0.005
Lenfosit	1.92±0.79	2.19±0.85	0.04
Monosit	0,59±0,29	0,49±0,21	0.01
HGB	13.04±1,89	13.8±1.79	0.005
PLT	346520±105	292450±859	0.53
RDW	14.7±1.85	14.2±1.54	0.03
MPV	8.7±1.38	8.3±1.13	0.06
Nötrofil/lenfosit	3.5±4.3	2.1±1.43	0.01

BUN, Kan üre azotu; CRP, C reaktif protein; LDL, Düşük dansiteli lipoprotein; HDL, Yüksek dansiteli lipoprotein; WBC, Beyaz kan hücre sayısı; HGB, Hemoglobin; PLT, Platelet sayısı; RDW, Eritrosit dağılım aralığı; MPV, Ortalama platelet volümü.

5.6 Yaş gruplarına göre grupların karşılaştırılması

Çalışmamıza aldığımız 172 hastanın 12 (% 7)'si üçüncü dekat, 51 (%29)'i dördüncü dekat, 55 (% 32)'i beşinci dekat, 54 (% 31)'ü altıncı dekat idi. Gruplar arasında yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0.75).

Tablo 12 Yaş gruplarına göre grupların karşılaştırılması

	Grup 1 N :81 (% 47)	Grup 2 N :91 (% 53)	P değeri	X2
3. dekat	7 (% 58)	5 (% 42)		
4. dekat	23 (% 45)	28 (% 55)	0.75	2.25
5. dekat	22 (% 40)	33 (% 60)		
6. dekat	29 (% 53)	25 (% 47)		

3.dekat ,30-40 yaş arası; 4. dekat, 40-50 yaş arası; 5. dekat, 50-60 yaş arası; 6. dekat, 60 yaş ve üzeri.

6. TARTIŞMA

Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletlerinde KAH'nın temelinde yatan ateroskleroz en önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre 2020 yılında insan hayatını olumsuz yönde etkileyen hastalıklar açısından ilk sırada KAH gelmekte olup inme ise dördüncü sırayı almaktadır. Yapılan çalışmaların meta-analizlerinden elde edilen verilere göre KAH'nın tüm dünyada epidemik bir sağlık sorunu olduğu, neden olarak ise ateroskleroz ve üzerine binen akut trombotik hadiseler vurgulanmaktadır (15). Ülkemizde KAH yaygınlık derecesi TEKHARF çalışmasından elde edilen verilere göre erişkin nüfusta % 2.7 düzeyinde belirlenmiştir (106). Diğer yandan 2000 yılında Türk Kardiyoloji Derneği'nin yayınladığı verilere göre, aterosklerotik zeminden gelişen KAH ve inmeye bağlı ölümler, tüm nedenlere bağlı ölüm sebeplerinin %43'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. Ateroskleroz KAH'a zemin hazırlayan ana faktör olup çeşitli genetik, çevresel etmenler, diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite, dislipidemi, metabolik sendrom ve bir dizi inflamatuvar mediyatörler ateroskleroz oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Aterosklerotik kardivasküler hastalık terimi KAH, inme ve periferik vasküler hastalıkları kapsamakta olup hepsinin altında yatan ana patoloji aterosklerozdur (107, 108). Biz çalışmamızda AKS, SAP ve diğer nedenlerle hastanemize başvuran hastaların klinik başvuru tablosunun aterosklerotik KAH risk faktörleri ve laboratuvar değeri üzerine olan etkilerini inceledik. AKS ile hastanemize başvuran hastalar grup 1, kronik stabil angina ve diğer sebeplerle başvuran hastalar grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Yapılan prospektif çalışmalarda diyabetin KAH için her iki cinsiyette de bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (18, 27). Mortalite ve morbidite

açısından diyabeti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında diyabetik olup MI geçiren hastalarda riskin daha yüksek olduğu saptanmıştır (109, 110). Diyabetik hastalarda aterosklerotik KAH riski insülin rezistansı, diyabetik dislipidemiye bağlanmaktadır. Bu hastalarda düşük HDL ve artmış trigliseridler ve düşük yoğunlukta LDL dikkati çekmektedir (111). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında, diyabet prevalansının gittikçe arttığı vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda diyabetik hasta sayısı 99 olup toplam hasta sayımızın % 54'nü oluşturmaktaydı. Hastalarımızın yarısından fazlası diyabet olup zaten tüm hastalarımız koroner arter hastasıydı. Biz çalışmamızda diyabetik hastalarda AKS ve kronik stabil KAH arasında diyabetik açıdan anlamlı fark saptayamadık.

Hipertansiyonun endotel fonksiyonunu bozarak aterosklerotik vasküler hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir. Yüksek arteriyel kan basıncı sonucu vasküler endotelin vazodilatörler, LDL gibi makromoleküllere karşı geçirgenliği artar, damar intimal yapısı zayıflar, endotelin üretimi, inflamatuvar hücrelerin endotele olan migrasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve büyüme faktörlerinin salınımı artar (112). Çalışmamızda bulunan 100 (%58) hipertansif hasta gruplar arasında klinik geliş tablosu üzerine hipertansiyonun etkisi açısından karşılaştırıldı. Grup 1 ve grup 2 arasında hipertansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda LDL'nin ateroskleroz için primer lipid risk faktörü olduğu gösterilmekle birlikte, LDL seviyesinden bağımsız olarak diğer lipid parametrelerinin yüksek olması KAH riskini artırmaktadır. Diğer yandan yüksek trigliserid seviyesi, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır (111). Dislipideminin her bir parametresinin aterosklerotik vasküler hastalık açısından bağımsız risk faktörü olduğu yapılan

çalışmalarda gösterilmiştir (113, 114). Bizim çalışmamızda 54 (%31) hastada dislipidemi mevcut olup, dislipidemili olan hastalarda gruplar arasında başvuru kliniği açısından anlamlı fark izlenmedi.

Yapılan çalışmalarda birinci derece erkek akrabasının 55, kadın akrabasının 65 yaşından önce MI geçirmesi ya da ani ölüm nedeniyle kaybedilmesi KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (112). Genç yaşlarda meydana KVS hastalıkları için aile öyküsü önemli risk teşkil etmektedir (115). Bizim çalışmamızda hastalarımızın hepsi koroner arter hastası olup grup 1 ve grup 2 de aile öyküsü açısından grup 1 lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.02$). AKS grubundaki hastalar çalışmamızda daha fazla aile öyküsü olan bireylerdi. Aile öyküsü açısından çalışmamızın sonuçları daha önceki çalışmalardan elde edilen verileri desteklemektedir.

Aterosklerotik yağlı çizgilerin vasküler duvarda doğumda görülmesi ile KAH insidansının yaş ilerledikçe arttığı gösterilmiş ve yaşın değiştirilemez risk faktörleri arasında olduğu gösterilmiştir (15). Aterosklerotik vasküler hastalık ilerleyen her dekatta artmakta olup, yapılan bir çalışmada 40 yaşından 60 yaşına kadar geçen sürede MI insidansında beş kattan fazla bir risk artışı olduğu, KAH için ise erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzerinin risk faktörü olduğu saptanmıştır (116). Yapılan çalışmalarda erkeklerin premenapozal dönemdeki kadınlara oranla ateroskleroza daha çok yatkın oldukları gösterilmiştir. Kadınlar menopoza kadar, östrojenin koruyucu etkisi nedeniyle ateroskleroza daha az yatkın olup bundan dolayı kadınların KAH insidansı 10 yaş daha yaşlı erkeklerin KAH insidansı ile aynı orandadır (117). Ortalama bir değer vermek gerekirse kadınların % 52'sinin, erkeklerin %46'sının aterosklerotik vasküler hastalıklar nedeniyle kaybedildiği

gösterilmiştir (118). Çalışmamızdaki toplam 172 hastanın 134 (%78)'ü erkek, 38 (%22)'i kadın olup cinsiyet açısından grup 1 ve grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ($p=0.02$). Grup 1' de 81 hasta, grup 2'de 91 hasta olup gruplar arasında yaş risk faktörü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.55$). Çalışmamızdan elde edilen bu veriler AKS'de cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda hem erkeklerde hem de kadınlarda, tüm yaş gruplarında içilen sigara sayısı ile KAH arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (119). İçilen sigara miktarı ile orantılı olarak aterosklerotik vasküler hastalık riski 2-3 kat artmakla birlikte, MI ve KVS hastalıklarına bağlı ölüm erkeklerde 2,7 kat kadınlarda 4,7 kat artmakta olduğu gösterilmiştir (120, 121). TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde, günde 10 adetten fazla sigara tüketmenin aterosklerotik vasküler hastalık riskini 1.7 kat, herhangi bir nedenli ölüm oranını 2-2.5 kat artırdığı gösterilmiştir. Aterosklerotik vasküler hastalığa, sigara okside LDL başta olmak üzere oksidasyon ürünlerini artırarak, HDL'nin vasküler koruyucu etkisini ortadan kaldırarak, diğer yandan karbonmonoksit ve nikotinin direkt vasküler yatağa olumsuz etkileri ile endotel hasarı oluşturarak neden olur (122, 123). Sigara KAH hastalarında fibrinojen seviyelerini artırmakla birlikte trombosit agregasyonunu artırarak akut trombotik olaylara zemin hazırlar (124). KAH olup sigarayı bırakanlarda bırakmayanlara oranla tekrarlayan iskemik olay riskinin % 50 azaldığı gösterilmiştir (121, 125). Çalışmamızda 51 hasta (%29) sigara kullanmaktaydı. Çalışmamızda gruplar arasında sigara içiciliği açısından istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı.

Aterogenez patogenezinde kronik inflamasyonun yapılan çalışmalarla önemli rol oynadığı gösterilmiştir (72). Endotel disfonksiyonu sonucu kanda bulunan monositler permeabilitesi artan endotel hücrelerinin arasından subendotelyal bölgeye migrasyon gösterirler, buradaki monositler dokuda fagositik özelliği olan makrofajlara dönüşürler. Subendotelyal bölgede bulunan okside LDL'yi makrofajlar çöpçü reseptörleri ile alırlar ve köpük hücreleri oluşur (15). Eğer kan lipit seviyesi devamlı yüksek seyrederse monosit hücre adezyonu, düz kas hücrelerinin subendotelyal alana göçü ve makrofajlar ile düz kas hücrelerinde lipid birikimi sürer. Sonunda aterom plaklarının öncü lezyonu olduğu düşünülen makroskobik olarak vasküler yatakta yağlı çizgilenmeler oluşur (72). Sonuç olarak bir dizi reaksiyon sonrası gerçekleşen aterom plak oluşumu aktive T lenfositleri, monosit-makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin rol aldığı kronik inflamatuvar reaksiyonlara benzemektedir (72).

AKS patogenezinde yaygın koroner arteriyel inflamasyonun rolü iyi bilinmektedir. Vasküler inflamasyon sonucu gelişen endotel disfonksiyonu ve akibetinde oluşan plak rüptürü sonucu akut trombotik vasküler olaylar gerçekleşmektedir (126). Yapılan çalışmalarda plak rüptürü oranı inflamatuvar markerları yüksek olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Miyokart hücre hasarı sonucu azda olsa sistemik inflamasyon oluşmakla birlikte, sistemik ve lokal inflamasyonun, AKS patogenezinde hem presipitan faktör olarak hem de predispozan faktör olarak rol oynadığı gösterilmiştir (127). Arteriyel inflamasyon sürecinin ana komponentini oluşturan hücre grubu nötrofiller, makrofajlar ve T-lenfositleridir. Diğer yandan trombositlerde AKS gelişiminde oluşan inflamasyonda inflamatuvar hücre olarak rol alırlar. Çalışmamızda nötrofil, lenfosit, monosit ve

nötrofil/lenfosit oranı AKS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı. Çalışmamızdan elde edilen bu veriler yukarıda anlatılan AKS patogenezindeki inflamatuvar süreci desteklemektedir.

Lipsic ve ark.'nın 1769 hastada yaptıkları çalışma sonucu aneminin MI geçiren hastalarda ilk 30 günlük mortalitede belirgin artışa sebep olduğunu tespit etmişlerdir (128). Sjauw ve ark'ı 264 hasta ile yaptıkları çalışmada benzer sonuçlara ulaşmışlardır. Sjauw' un yaptığı bu çalışmada hgb düzeyindeki her 1 mmol/L (1.61 g/dl) artış 30 günlük mortalitede yaklaşık % 21 azalmaya neden olduğunu göstermiştir (129). Sabatine ve ark. 39922 anemik AKS'li hastada yaptıkları çalışmada aneminin, istenmeyen kardiyovasküler olayların ortaya çıkmasında bağımsız ve önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (130). Dauerman ve ark. nın 5378 anemik AKS'li hastalarda ileri dönük yaptıkları çalışmada aneminin AKS'li hastalarda artmış mortalite riski ilişkili olduğunu göstermişlerdir (131). Nikolsky ve ark. nın PKG yapılmış anemik AKS'li 2027 hastada yaptıkları çalışmada hastane içi ölümler ve 1 yıllık mortalite değerlendirilmiş ve aneminin hastane içi ölüm ve 1 yıllık mortalitede bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (132). Yukarıda literatürlerde bahsedildiği gibi AKS'li anemik hastalarda hgb'nin prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hgb değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında AKS'li hastalarda kronik SAP hastalarına karşı AKS'li hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Anemi miyokarda yetersiz oksijen sunumuna neden olarak miyokardiyal iskemiye yol açmaktadır.

AKS kliniği ile başvuran 1654 yüksek RDW değeri olan hasta grubunda yapılan bir çalışmada AKS'li hastalarda yüksek RDW değeri ile ilk bir aylık yüksek mortalite arasında ilişki saptanmış olup kısa vadede AKS'li hastalarda olumsuz

sonuçların öngördürücüsü olabileceği düşünülmektedir (133). Yüksek RDW değeri yapılan çalışmalarda kalp yetersizliği ve KAH ile ilişkili olduğu bilinmektedir. AKS nedeni ile koroner bakım ünitesine alınan yüksek RDW değeri olan hastaların altı aylık takiplerinde yüksek RDW değerininin AKS'li hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (134). Bizim alışmamızda da gruplar arasında RDW açısından AKS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Çalışmamızdan elde edilen bu veri daha önce yapılan çalışmaları desteklemekte olup yüksek RDW değerinin koroner olayları öngörmede önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları

Çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma olması, retrospektif olması ve hasta sayısının azlığı, hastaların klinik bulgularının optimal olmayışı, koroner lezyonların ciddiyetinin ve seviyesinin tek hekim ve farklı zamanlarda farklı hekimler tarafından belirlenmiş olması, hastaların laboratuvar verilerinin eksik oluşu, ventrikül fonksiyonları için yapılan ekokardiyografi verilerinin yetersiz oluşu, kontrol grubunun olmayışı çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 81 AKS ile 91 kronik KAH ve diğer nedenlerle hastanemize başvuran toplam 172 hastanın aterosklerotik risk faktörlerinin ve laboratuvar verilerinin klinik başvuru tablosu üzerine olan etkileri araştırıldı. Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet, yaş ve aile öyküsü açısından AKS grubu lehine istatistik olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Mortalite belirleyicisi olduğu düşünülen laboratuvar parametrelerinden ise nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, RDW, hemoglobin değerinin yine gruplar arasında AKS grubu lehine anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Çalışmamız retrospektif ve sınırlı sayıda hastayı içermesi nedeniyle bu konuda prospektif daha fazla sayıda hasta katılımının olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Hennekens CH, Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*.1998 97:1095-102.
2. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen O, Tenkanen L, Frick MH, Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol*.1989. 63:42-7.
3. Onat A, Soydan I, Tokgozoglu L, et al. Guideline implementation in a multicenter study with an estimated 44% relative cardiovascular event risk reduction. *Clin Cardiol*.2003. 26:243-49.
4. Gersh BJ, Noninvasive imaging in acute coronary disease. A clinical perspective. *Circulation*. 1991. 84:1140-47.
5. Marden S, *Coronary anatomy and Physiology*. 2003. Baltimore: Lippincott and Williams & Wilkins.
6. Alpine WM, *Heart and Coronary Arteries*.1975 New York: Springer Verlag.
7. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*.2004. 109:2617-625.
8. Thompson GR, Primary hyperlipidaemia. *Br Med Bull*.1990. 46:986-004.
9. Schwartz CJ, Kelley JL, Nerem RM, et al. Pathophysiology of the atherogenic process. *Am J Cardiol*.1989. 64:23-30.
10. Schmidt EB, Illingworth DR, Bacon S, Mahley RW, Weisgraber KH, Hypocholesterolemic effects of cholestyramine and colestipol in patients with familial defective apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis*.1993. 98:213-17.
11. Harrison DG, Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol*.1997. 20:II-11-7.
12. Gibbons GH, Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol*. 1997. 79:3-8.

13. Furchgott RF, and Zawadzki JV, The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980. 288:373-76.
14. Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, Johnson A, Cronin J, Baron AD, Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation*. 1997. 96:3287-93.
15. Fuster V, Corti R, Badimon JJ, The Mikamo Lecture 2002. Therapeutic targets for the treatment of atherothrombosis in the new millennium--clinical frontiers in atherosclerosis research. *Circ J*.2002. 66:783-90.
16. Lane DM, Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP. III): A switch from dietary modification to risk factor assessment. *Curr Opin Investig Drugs*.2001. 2:1235-36.
17. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004. 350:1495-504.
18. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002. 106:3143-421.
19. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.1996. 16:831-42.
20. Gordon DJ, Rifkind BM, High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med*. 1989. 321:1311-16.
21. Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, Mishkel M, Schonfeld G, Jones GT, Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation*.1980. 62:IV70-6.
22. Wolf RN, Grundy SM, Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Arteriosclerosis*.1983. 3:160-9.

23. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL, The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med.* 1991. 325:461-6.
24. Reaven GM, Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J.*1991. 121:1283-88.
25. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001. 345:1291-97.
26. Elmfeldt D, Tibblin G, Vedin A, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C, [Smoking and heart infarct]. *Lakartidningen.*1975. 72:4981-84.
27. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999. 100:1134-46.
28. Gu K, Cowie CC, Harris MI, Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care.* 1998. 21:1138-45.
29. Garber AJ, Attenuating CV risk factors in patients with diabetes: clinical evidence to clinical practice. *Diabetes Obes Metab.*2002. 4:5-12.
30. Eckel RH, Krauss RM, American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. *Circulation.* 1998. 97:2099-100.
31. Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Arch Intern Med.* 2000. 160:898-904.
32. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999. 341:1097-105.
33. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, Vogt RA, Weinstock RS, Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. *Am J Clin Nutr.* 1995. 62:350-57.
34. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac

- Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1996. 94:857-62.
35. Hopkins PN, Williams RR, Human genetics and coronary heart disease: a public health perspective. *Annu Rev Nutr*. 1989. 9:303-45.
 36. Rechavia E, de Silva R, Nihoyannopoulos P, Lammertsma AA, Jones T, Maseri A, Hyperdynamic performance of remote myocardium in acute infarction. Correlation between regional contractile function and myocardial perfusion. *Eur Heart J*. 1995. 16:1845-50.
 37. Maseri A, From syndromes to specific disease mechanisms. The search for the causes of myocardial infarction. *Ital Heart J*. 2000. 1:253-7.
 38. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. [Guidelines on the management of stable angina pectoris. Executive summary]. *Rev Esp Cardiol*. 2006. 59:919-70.
 39. O'Rourke RA, Alternative strategies for the management of chronic stable angina. *Curr Probl Cardiol*. 2010. 35:384-446.
 40. Fitchett D, Rockwood, K, Chan BT, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2002: Management of heart disease in the elderly patient. *Can J Cardiol*. 2004. 20:7-16.
 41. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA, Ischemic preconditioning in humans: models, mediators, and clinical relevance. *Circulation*. 1999. 100:559-63.
 42. Thadani U, Medical therapy of stable angina pectoris. *Cardiol Clin*. 1991. 9:73-87.
 43. Gage JE, Hess OM, Murakami T, Ritter M, Grimm J, Krayenbuehl HP, Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. *Circulation*. 1986. 73:865-76.
 44. Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B, Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1989. 79:287-91.
 45. Thadani U, Role of nitrates in angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1992. 70:43-53.

46. Asirvatham S, Sebastian C, and Thadani U, Choosing the most appropriate treatment for stable angina. Safety considerations. *1998*. 19:23-44.
47. Thadani U, Treatment of stable angina. *Curr Opin Cardiol*. 1999. 14:349-58.
48. Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005. 45:1638-43.
49. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB, Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997. 349:462-6.
50. Blake GJ, Ridker PM, Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002. 252:283-94.
51. Kones R, Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities. *Vasc Health Risk Manag*. 2010. 6:635-56.
52. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1989. 80:87-98.
53. Lauer MS, Exercise electrocardiogram testing and prognosis. Novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin*. 2001. 19:401-14.
54. Davidavicius G, Kowalski M, Williams RI, et al. Can regional strain and strain rate measurement be performed during both dobutamine and exercise echocardiography, and do regional deformation responses differ with different forms of stress testing? *J Am Soc Echocardiogr*. 2003. 16:299-308.
55. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation*. 1997. 95:1686-1744.
56. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J*. 2003. 24:789-800.

57. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 1999. 33:2092-197.
58. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Radionuclide Imaging)--developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol.* 1995. 2:172-92.
59. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 1999. 99:763-70.
60. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, and Goldstein JA, Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2005. 46:552-57.
61. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J.* 2005. 26:1482-7.
62. Noto TJ, Johnson LW, Krone R, et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1997. 24:75-83.
63. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, and Bassand JP, Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000. 36:959-69.
64. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

- Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002. 106:1893-900.
65. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003. 24:28-66.
 66. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee and Royal College of Physicians Clinical Effectiveness and Evaluation Unit. *Heart*. 2001. 85:133-142.
 67. 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. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1994. 89:1545-56.
 68. Braunwald E, Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989. 80:410-4.
 69. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. 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. 30:133-40.
 70. Hamm CW, Braunwald E, A classification of unstable angina revisited. *Circulation*. 2000. 102:118-22.
 71. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002. 40:1366-74.
 72. From the Centers for Disease Control and Prevention. Decline in deaths from heart disease and stroke--United States, 1900-1999. *JAMA*. 1999. 282:724-6.
 73. Bata IR, Gregor RD, Eastwood BJ, Wolf HK, Trends in the incidence of acute myocardial infarction between 1984 and 1993 - The Halifax County MONICA Project. *Can J Cardiol*. 2000. 16:589-95.

74. van der Pal-de Bruin KM, Verkleij H, Jansen J, Bartelds A, Kromhout D, The incidence of suspected myocardial infarction in Dutch general practice in the period 1978-1994. *Eur Heart J.* 1998. 19:429-34.
75. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2005. 26:18-26.
76. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L, Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J.* 2002. 143:205-16.
77. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR, Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation.* 2001. 103:3062-8.
78. Davies MJ, The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* 2000. 83:361-6.
79. Libby P, Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001. 104:365-72.
80. Falk E, Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation.* 1985. 71:699-708.
81. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR, Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation.* 1986. 73:418-27.
82. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992. 326:287-91.
83. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM, Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet.* 1997. 349:769-71.
84. Tofler GH, Muller JE, Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation.* 2006. 114:1863-72.

85. Libby P, Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002. 420:868-74.
86. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ, Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002. 91:281-91.
87. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D, Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med*. 1997. 102:350-6.
88. Ho KT, Miller TD, Hodge DO, Bailey KR, Gibbons RJ, Use of a simple clinical score to predict prognosis of patients with normal or mildly abnormal resting electrocardiographic findings undergoing evaluation for coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*. 2002. 77:515-21.
89. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002. 90:248-53.
90. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. 2006. 97:437-42.
91. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999. 281:707-13.
92. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2003. 41:905-15.
93. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD, Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol*. 1999. 84:379-85.
94. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L, Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med*. 1993. 234:293-301.

95. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J.* 1989. 117:657-65.
96. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP, Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med.* 1990. 5:365-73.
97. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L, Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol.* 1989. 64:1087-92.
98. Ellis AK, Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation.* 1991. 83:1107-9.
99. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS, Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation.* 1993. 88:750-63.
100. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation.* 2001. 103:1832-7.
101. Apple FS, Billadello JJ, Expression of creatine kinase M and B mRNAs in treadmill trained rat skeletal muscle. *Life Sci.* 1994. 55:585-92.
102. Hudson MP, Christenson RH, Newby LK, Kaplan AL, Ohman EM, Cardiac markers: point of care testing. *Clin Chim Acta.* 1999. 284:223-37.
103. DiMarco JP, Is programmed stimulation in survivors of myocardial infarction helpful? *J Am Coll Cardiol.* 2001. 37:1908-9.
104. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, , et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation.* 2003. 108:1146-62.

105. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH, Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1987. 316:977-84.
106. Onat A, Dursunoglu D, Bulur S, et al. [Turkish Adult Risk Factor Survey 2007: decline in all-cause and coronary mortality continues]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008 36:77-81.
107. Ford ES, Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol.* 2002 . 155:57-64.
108. Crook MA, Tutt P, Pickup JC, Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care.* 1993 16:57-60.
109. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1989. 14:49-57.
110. Smith JW, Marcus FI, Serokman R, Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1984. 54:718-21.
111. Grundy SM, Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 1998. 81:18-25.
112. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001. 285:2486-97.
113. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A, The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998. 19:8-14.
114. Hokanson JE, Austin MA, Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996. 3:213-9.

115. Irwig MS, Siles X, Gotto AM, Rifai N, Campos H, Plasma lipids and other cardiovascular risk factors in Costa Rican adolescents. *Rev Panam Salud Publica. 2000.* 8:234-41.
116. McPherson R, Angus C, Murray P, Genest J, Efficacy of atorvastatin in achieving National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein targets in women with severe dyslipidemia and cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease: The Women's Atorvastatin Trial on Cholesterol (WATCH). *Am Heart J. 2001.* 141:949-56.
117. Castelli WP, Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med. 1984.* 76:4-12.
118. Hubert HB, Eaker ED, Garrison RJ, Castelli WP, Life-style correlates of risk factor change in young adults: an eight-year study of coronary heart disease risk factors in the Framingham offspring. *Am J Epidemiol. 1987.* 125:812-31.
119. Luoto J, Reducing the health consequences of smoking--a progress report. *Public Health Rep. 1983.* 98:34-9.
120. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, McNamara PM, Feinleib M, Kannel WB, The filter cigarette and coronary heart disease: the Framingham study. *Lancet. 1981.* 2:109-13.
121. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L, Smoking and myocardial infarction. *Lancet. 1975.* 1:415-20.
122. Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE, Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J. 1991.* 277 :133-8.
123. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation. 1993.* 88:2149-55.
124. Rival J, Riddle JM, Stein PD, Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res. 1987.* 45:75-85.

125. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, and Gersh BJ, Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med.* 1988. 319:1365-9.
126. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2002. 106:804-8.
127. Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, Bucknall CA, Redwood SR, Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol.* 2002. 39:1917-23.
128. Lipsic E, van der Horst IC, Voors AA, et al. Hemoglobin levels and 30-day mortality in patients after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 100:289-292.
129. Sjauw KD, van der Horst IC, Nijsten MW, Nieuwland W, and Zijlstra F, 2006. Value of routine admission laboratory tests to predict thirty-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005. 97:1435-40.
130. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005. 111:2042-9.
131. Dauerman HL, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ, Bleeding complications in patients with anemia and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005. 96:1379-83.
132. Nikolsky E, Mehran R, Aymong ED, et al. Impact of anemia on outcomes of patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2004. 94:1023-7.
133. Wang YL, Hua Q, Bai CR, Tang Q, Relationship between red cell distribution width and short-term outcomes in acute coronary syndrome in a Chinese population. *Intern Med.* 2011. 50:2941-5.
134. Nabais S, Losa N, Gaspar A, et al. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2009. 28:905-24.

